

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-235276

(43) 公開日 平成9年(1997)9月9日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 263/46			C 0 7 D 263/46	
A 6 1 K 31/42	A A B		A 6 1 K 31/42	A A B
	A A H			A A H
	A A M			A A M
	A B A			A B A
審査請求 未請求 請求項の数24 O L (全 75 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号 特願平8-349216

(22) 出願日 平成8年(1996)12月27日

(31) 優先権主張番号 特願平7-341441

(32) 優先日 平7(1995)12月27日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000002934

武田薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

(72) 発明者 杉原 芳博

茨城県つくば市春日1丁目7番地9 武田

春日ハイツ301号

(72) 発明者 内林 直人

茨城県つくば市春日1丁目7番地9 武田

春日ハイツ1101号

(72) 発明者 松村 興一

大阪府茨木市寺田町12番9号

(74) 代理人 弁理士 朝日奈 忠夫 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 オキサゾール誘導体、その製造法および用途

(57) 【要約】 (修正有)

【解決手段】 5位にスルフィニル基またはスルホニル基を介して結合する基を有するオキサゾール誘導体、その製造法および該誘導体を含有する医薬ならびに I L-6 活性阻害剤および NO 産生抑制剤。

【効果】 上記のオキサゾール誘導体は、優れた I L-6 活性阻害作用および NO 産生抑制作用を有しており、I L-6 に起因する疾患、例えば、心肥大、心筋症、心筋梗塞、狭心症などの心疾患、慢性関節リウマチ、全身性エリスマトーデス、全身性強皮症、リウマチ熱、多発性筋炎、結節性動脈周囲炎、シェーグレン症候群、ベーチエット病、キャッスルマン症候群もしくは自己免疫性溶血性貧血などの各種自己免疫疾患などの予防・治療薬などとして有用である。

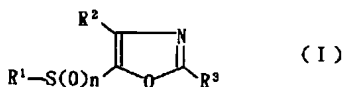
## 【特許請求の範囲】

【請求項1】5位にスルフィニル基またはスルホニル基を介して結合する基を有するオキサゾール誘導体（ただし、4位が水素原子の時、①2位が4-メトキシフェニル基または4-メトキシフェニルエチニル基で5位がノナフルオロブチルスルホニル基である化合物、②2位がフェニル基で5位が（2-フェニル-5-チアゾリル）スルホニル基である化合物および③2位が3-（5-（2, 3-エポキシ-5-ヒドロキシ-4-メチルヘキシル）-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロピラン-2-イル）-2-メチル-1-（E）-アロベニル基で5位が4-メチルフェニルスルホニル基である化合物を除く）。

【請求項2】2位がハロゲン原子または炭素原子、窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を介する基で置換されていてもよい請求項1記載のオキサゾール誘導体。

【請求項3】4位がハロゲン原子または炭素原子、窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を介する基で置換されていてもよい請求項1記載のオキサゾール誘導体。

【請求項4】オキサゾール誘導体が、式  
【化1】



〔式中、R<sup>1</sup>は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアミノ基を、nは1または2を、R<sup>2</sup>は水素原子、シアノ基、アシル基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいアミノ基またはエステル化されていてもよいカルボキシル基を、R<sup>3</sup>は水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよい炭化水素オキシ基、置換されていてもよいアミノ基、エステル化されていてもよいカルボキシル基または式-S（O）m-R（式中、Rは置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を、mは0、1または2を示す）で表わされる基を示す〕で表わされる化合物である請求項1記載のオキサゾール誘導体。

【請求項5】R<sup>1</sup>が置換されていてもよいC<sub>1-19</sub>炭化水素基、置換されていてもよい窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる原子を少なくとも1個有する5ないし8員複素環基または置換されていてもよいアミノ基を、R<sup>2</sup>が水素原子、シアノ基、有機カルボン酸から誘導されるアシル基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基、置換されていてもよいC<sub>1-19</sub>炭化水素基、置換されていてもよい、窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる原子を少なくとも1個有する5ないし8員複素環基、置換されてい

てもよいアミノ基またはエステル化されていてもよいカルボキシル基を、R<sup>3</sup>が水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいC<sub>1-19</sub>炭化水素基、置換されていてもよい窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる原子を少なくとも1個有する5ないし8員複素環基、置換されていてもよいC<sub>1-19</sub>炭化水素オキシ基、置換されていてもよいアミノ基、エステル化されていてもよいカルボキシル基または式-S（O）m-R'（式中、R'は置換されていてもよいC<sub>1-19</sub>炭化水素基または置換されていてもよい窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる原子を少なくとも1個有する5ないし8員複素環基を、mは0、1または2を示す）で表わされる基を示す請求項4記載のオキサゾール誘導体。

【請求項6】R<sup>1</sup>が、

- (1) (i) 5ないし6員の含硫黄複素環基、(ii) C<sub>1-12</sub>アルキルもしくはシアノで置換されていてもよい5ないし6員の含酸素および窒素複素環基、(iii) カルボキシル、(iv) C<sub>6-14</sub>アリールカルボニル、(v) シアノ、(vi) C<sub>1-12</sub>アルキルでモノもしくはジ置換されていてもよいカルバモイルおよび(vii) C<sub>1-12</sub>アルコキシカルボニルから選ばれる基で置換されていてもよいC<sub>1-19</sub>アルキル基、
- (2) モノ-もしくはジ-C<sub>1-12</sub>アルキルアミノで置換されていてもよいC<sub>2-12</sub>アルケニル基、
- (3) C<sub>2-12</sub>アルキニル基、
- (4) C<sub>3-10</sub>シクロアルキル基、
- (5) (i) ハロゲン原子、(ii) C<sub>1-12</sub>アルコキシ、(iii) (a) C<sub>1-12</sub>アルキルもしくはC<sub>3-10</sub>シクロアルキルで置換されたカルバモイル、(b) ハロゲンで置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリールスルホニルまたは(c) C<sub>1-12</sub>アルキルスルホニルを置換基として有していてもよいアミノ、(iv) ハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1-12</sub>アルキル、(v) ニトロおよび(vi) ヒドロキシルから選ばれる基で置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリール基、
- (6) (i) ハロゲン原子、(ii) C<sub>1-12</sub>アルコキシ、(iii) (a) C<sub>1-12</sub>アルキルで置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリールスルホニルまたは(b) C<sub>1-12</sub>アルキルスルホニルを置換基として有していてもよいアミノおよび(iv) ニトロから選ばれる基で置換されていてもよいC<sub>7-19</sub>アラールキル基、
- (7) 5ないし6員の含窒素または酸素複素環基、
- (8) (i) (a) C<sub>1-12</sub>アルコキシカルボニル、(b) モノもしくはジ-C<sub>1-12</sub>アルキルアミノ、または(c) 5ないし6員含窒素複素環基を置換基として有していてもよいC<sub>1-12</sub>アルキル、(ii) ハロゲン原子もしくはC<sub>1-12</sub>アルコキシを置換基として有していてもよいC<sub>7-19</sub>アラールキル、(iii) C<sub>4-12</sub>架橋環式炭化水素基、(iv) C<sub>6-14</sub>アリールおよび(v) C<sub>3-10</sub>シクロアルキルから選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基、または
- (9) C<sub>1-12</sub>アルキルで置換されていてもよいチエノピリ

ミジルヒドラジノ基である請求項4記載のオキサゾール誘導体。

【請求項7】R<sup>1</sup>が、

(1) (i)チエニル、(ii)C<sub>1-6</sub>アルキルもしくはシアノで置換されていてもよいオキサゾリル、(iii)カルボキシル、(iv)C<sub>6-12</sub>アリールカルボニル、(v)シアノ、(vi)C<sub>1-6</sub>アルキルでモノもしくはジ置換されていてもよいカルバモイルおよび(vii)C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルから選ばれる基で置換されていてもよいC<sub>1-12</sub>アルキル基、

(2)モノもしくはジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノで置換されていてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、

(3)C<sub>2-6</sub>アルキニル基、

(4)C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、

(5) (i)ハロゲン、(ii)C<sub>1-6</sub>アルコキシ、(iii)(a)C<sub>1-6</sub>アルキルもしくはC<sub>3-8</sub>シクロアルキルで置換されたカルバモイル、(b)ハロゲンを有していてもよいC<sub>6-12</sub>アリールスルホニルまたは(c)C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルを置換基として有していてもよいアミノ、(iv)ハロゲンで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル、(v)ニトロおよび(vi)ヒドロキシルから選ばれる基で置換されていてもよいC<sub>6-12</sub>アリール基、

(6) (i)ハロゲン、(ii)C<sub>1-6</sub>アルコキシ、(iii)(a)C<sub>1-6</sub>アルキルで置換されていてもよいC<sub>6-12</sub>アリールスルホニルまたは(b)C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルを置換基として有していてもよいアミノおよび(iv)ニトロから選ばれる基で置換されていてもよいC<sub>7-13</sub>アラルキル基、

(7)ピリミジル、ピペリジノ、モルホリノおよび1-ピペラジニルから選ばれる複素環基、

(8) (i)(a)C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル、(b)モノもしくはジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ、または(c)ピリジルを置換基として有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル、(ii)C<sub>6-12</sub>アリール、(iii)ハロゲンもしくはC<sub>1-6</sub>アルコキシで置換されていてもよいC<sub>7-13</sub>アラルキル、(iv)アダマンチルおよび(v)C<sub>3-8</sub>シクロアルキルから選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基、または

(9)C<sub>1-6</sub>アルキルで置換されていてもよいチエノピリミジルヒドラジノ基である請求項4記載のオキサゾール誘導体。

【請求項8】R<sup>2</sup>が、

(1)シアノ基、

(2)C<sub>1-12</sub>アルカノイル基、

(3)5ないし6員の含窒素複素環基で置換されていてもよいC<sub>1-12</sub>アルキル、C<sub>1-12</sub>アルカノイルまたはC<sub>7-19</sub>アラルキルを置換基として有していてもよいカルバモイル基、

(4)C<sub>6-14</sub>アリールを置換基として有していてもよい、5ないし6員の含窒素飽和複素環基-カルボニル基、

(5)C<sub>1-12</sub>アルキルまたはC<sub>7-19</sub>アラルキルを置換基として有していてもよいチオカルバモイル基、

(6)5ないし6員の含窒素飽和複素環基-チオカルボニル基、

(7) (i)C<sub>6-14</sub>アリールカルボニルでアシル化されていてもよいヒドロキシ、(ii)ハロゲン、(iii)カルボキシル、(iv)シアノ、(v)5ないし6員の含窒素複素環基で置換されていてもよいC<sub>1-12</sub>アルキルもしくはC<sub>7-19</sub>アラルキルを置換基として有していてもよいアミノ、(vi)C<sub>6-14</sub>アリールを置換基として有していてもよい、2個の窒素原子を含有する5ないし6員の飽和複素環基、(vii)フタルイミド、(viii)C<sub>1-12</sub>アルキルを有していてもよいC<sub>6-14</sub>アリールスルホニル、及び(ix)ハロゲンで置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリールオキシから選ばれる基で置換されていてもよいC<sub>1-12</sub>アルキル基、

(8)ハロゲンまたはヒドロキシルで置換されていてもよいC<sub>7-19</sub>アラルキル基、

(9)C<sub>1-12</sub>アルコキシカルボニルもしくはC<sub>6-14</sub>アリールを置換基として有していてもよい、5ないし6員の含窒素および硫黄複素環基、

(10)C<sub>1-12</sub>アルコキシカルボニルで置換されていてもよいアミノ基、

(11)カルボキシル基または

(12)C<sub>1-12</sub>アルコキシカルボニルである請求項4記載のオキサゾール誘導体。

【請求項9】R<sup>2</sup>が、

(1)シアノ基、

(2)C<sub>1-6</sub>アルカノイル基、

(3) (i)ピリジルで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル、(ii)C<sub>7-13</sub>アラルキルおよび(iii)C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルを置換基として有していてもよいカルバモイル基、

(4)ピペリジノカルボニル基、

(5)C<sub>6-12</sub>アリールで置換されていてもよい1-ピペラジニルカルボニル基、

(6) (i)C<sub>1-6</sub>アルキルおよび(ii)C<sub>7-13</sub>アラルキルを置換基として有していてもよいチオカルバモイル基、

(7)ピペリジノチオカルボニル基、

(8) (i)C<sub>6-12</sub>アリールカルボニルでアシル化されていてもよいヒドロキシ、(ii)ハロゲン、(iii)カルボキシル、(iv)シアノ、(v)ピリジルで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルもしくはC<sub>7-13</sub>アラルキルを置換基として有していてもよいアミノ、(vi)C<sub>6-12</sub>アリールで置換されていてもよい1-ピペラジニル、(vii)フタルイミド、(viii)C<sub>1-6</sub>アルキルを有していてもよいC<sub>6-12</sub>アリールスルホニル、(ix)ハロゲンで置換されていてもよいC<sub>6-12</sub>アリールオキシから選ばれる基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、

(9)ハロゲンまたはヒドロキシルで置換されていてもよいC<sub>7-13</sub>アラルキル基、

(10)C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルもしくはC<sub>6-12</sub>アリールを置換基として有していてもよいチアゾリル基、

(11) C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルで置換されていてもよいアミノ基、

(12) カルボキシル基、または

(13) C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基である請求項4記載のオキサゾール誘導体。

【請求項10】 R<sup>3</sup>が、

(1) 水素原子、

(2) ハロゲン原子、

(3) (i) C<sub>7-19</sub>アラルキルもしくはC<sub>1-12</sub>アルキルを置換基として有していてもよいアミノ、(ii) C<sub>6-14</sub>アリールを置換基として有していてもよい、2個の窒素原子を含有する5ないし6員の飽和複素環基、(iii) フタルイミド、(iv) C<sub>1-12</sub>アルキルで置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリールスルホニル、(v) C<sub>1-12</sub>アルカノイルでアシル化されていてもよいヒドロキシ、(vi) 窒素原子または/および酸素原子を含有する5ないし6員の飽和複素環基、(vii) ハロゲン、(viii) C<sub>1-12</sub>アルコキシカルボニルおよび(ix) C<sub>1-6</sub>アルキルもしくはシアノを置換基として有していてもよい窒素原子または/および酸素原子を含有する5ないし6員の不飽和複素環基から選ばれる基で置換されていてもよいC<sub>1-12</sub>アルキル基、

(4) C<sub>6-14</sub>アリールで置換されていてもよいC<sub>2-12</sub>アルケニル基、

(5) C<sub>1-12</sub>アルコキシで置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリール基、

(6) (i) アミノ、(ii) ニトロ、(iii) C<sub>1-12</sub>アルコキシもしくは(iv) ハロゲンを置換基として有していてもよいC<sub>7-19</sub>アラルキル基、

(7) C<sub>3-10</sub>シクロアルキル基、

(8) C<sub>3-10</sub>シクロアルキル-C<sub>1-12</sub>アルキル基、

(9) C<sub>4-12</sub>架橋環式炭化水素基、

(10) 窒素原子または/および酸素原子を含有する5ないし6員の不飽和複素環基、

(11) C<sub>1-12</sub>アルコキシ基、

(12) (i) (a) C<sub>1-12</sub>アルコキシカルボニルもしくは(b) 5ないし6員の含窒素複素環基を置換基として有していてもよいC<sub>1-12</sub>アルキルおよび(ii) C<sub>7-19</sub>アラルキルから選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基、または(13) C<sub>1-12</sub>アルコキシカルボニル基である請求項4記載のオキサゾール誘導体。

【請求項11】 R<sup>3</sup>が、

(1) 水素原子、

(2) ハロゲン原子、

(3) (i) C<sub>7-13</sub>アラルキルもしくはC<sub>1-6</sub>アルキルを置換基として有していてもよいアミノ、(ii) C<sub>6-12</sub>アリールで置換されている1-ピペラジニル、(iii) フタルイミド、(iv) C<sub>1-6</sub>アルキルを有していてもよいC<sub>6-12</sub>アリールスルホニル、(v) C<sub>1-6</sub>アルカノイルでアシル化されていてもよいヒドロキシ、(vi) モルホリノ、(vii) ピペリジノ、(viii) ハロゲン、(ix) C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボ

ニルおよび(x) C<sub>1-6</sub>アルキルもしくはシアノを置換基として有していてもよいオキサゾリルから選ばれる基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、

(4) C<sub>6-12</sub>アリールで置換されていてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基

(5) C<sub>1-6</sub>アルコキシで置換されていてもよいC<sub>6-12</sub>アリール基、

(6) (i) アミノ、(ii) ニトロ、(iii) C<sub>1-6</sub>アルコキシまたは(iv) ハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>7-13</sub>アラルキル基、

(7) C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、

(8) C<sub>3-8</sub>シクロアルキル-C<sub>1-6</sub>アルキル基、

(9) アダマンチル基、

(10) オキサジアゾリル基、

(11) C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、

(12) (i) C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルもしくはピリジルを置換基として有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基および(ii) C<sub>7-13</sub>アラルキル基から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基、または

(13) C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基である請求項4記載のオキサゾール誘導体。

【請求項12】 R<sup>1</sup>が、(1) (i) 2-チエニルまたは(ii) カルボキシルで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、(2) (i) ハロゲン、(ii) C<sub>1-6</sub>アルコキシまたは(iii) C<sub>1-6</sub>アルキルで置換されていてもよいカルバモイルアミノで置換されていてもよいC<sub>6-12</sub>アリール基、(3) ニトロで置換されていてもよいC<sub>7-13</sub>アラルキル基、(4) (i) C<sub>1-6</sub>アルキル、(ii) C<sub>6-12</sub>アリールまたは(iii) C<sub>3-8</sub>シクロアルキルで置換されていてもよいアミノ基または(5) モルホリノ基である請求項4記載のオキサゾール誘導体。

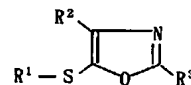
【請求項13】 R<sup>2</sup>が、シアノ基、チオカルバモイル基、カルバモイル基、ハロゲンで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基である請求項4記載のオキサゾール誘導体。

【請求項14】 R<sup>3</sup>が、(1) 水素原子、(2) C<sub>1-6</sub>アルキルもしくはC<sub>7-13</sub>アラルキルを置換基として有していてもよいアミノで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、(3) C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基または(4) C<sub>1-6</sub>アルコキシで置換されていてもよいC<sub>6-12</sub>アリール基または(5) (i) ハロゲンもしくは(ii) C<sub>1-6</sub>アルコキシで置換されていてもよいC<sub>7-13</sub>アラルキル基である請求項4記載のオキサゾール誘導体。

【請求項15】 nが2である請求項4記載のオキサゾール誘導体。

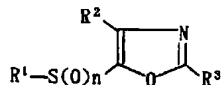
【請求項16】 (1) 式

【化2】



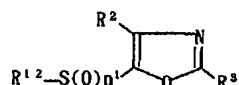
〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ は請求項4記載と同意義を示す〕で表される化合物を酸化させ、式

【化3】



〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ は前記と同意義を、 $n$ は請求項4記載と同意義を示す〕で表される化合物を製造するか、(2)式

【化4】

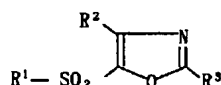


〔式中、 $R^2$ および $R^3$ は前記と同意義を、 $R^{12}$ は低級アルキル基またはフェニル基を、 $n^1$ は0、1または2を示す〕で表される化合物と式

$R^1-SO_2M$

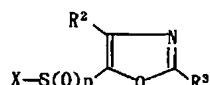
〔式中、 $R^1$ は前記と同意義を、 $M$ はアルカリ金属を示す〕で表される化合物とを反応させ、式

【化5】



〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ は前記と同意義を示す〕で表わされる化合物を製造するか、または、(3)式

【化6】

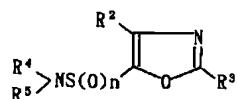


〔式中、 $R^2$ 、 $R^3$ および $n$ は前記と同意義を、 $X$ は脱離基を示す〕で表される化合物と式

$HNR^4R^5$

〔式中、 $R^4$ および $R^5$ はそれぞれ同一または異なって水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 $R^4$ と $R^5$ は隣接する窒素原子とともに環を形成してもよい〕で表される化合物とを反応させ、式

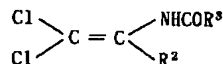
【化7】



〔式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $n$ 、 $R^4$ および $R^5$ は前記と同意義を示す〕で表される化合物を製造する請求項4記載のオキサゾール誘導体の製造法。

【請求項17】(1)式

【化8】



〔式中、 $R^2$ および $R^3$ は請求項4記載と同意義を示す〕で表される化合物を式

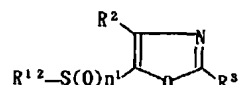
$M_2S$

〔式中、 $M$ は請求項16記載と同意義を示す〕で表される化合物と式

$R^1X$

〔式中、 $R^1$ は請求項4記載と同意義を、 $X$ は請求項16記載と同意義を示す〕で表される化合物とを反応させるか、(2)式

【化9】

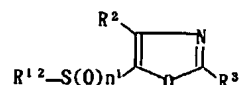


〔式中、 $R^2$ および $R^3$ は前記と同意義を、 $R^{12}$ および $n$ は請求項16記載と同意義を示す〕で表される化合物と式

$R^1-SH$

〔式中、 $R^1$ は前記と同意義を示す〕で表される化合物とを反応させるか、または、(3)式

【化10】



〔式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{12}$ および $n$ は前記と同意義を示す〕で表される化合物と式

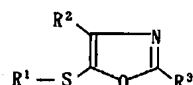
$M_2S$

〔式中、 $M$ は前記と同意義を示す〕で表される化合物と式

$R^1X$

〔式中、 $R^1$ および $X$ は前記と同意義を示す〕で表される化合物とを反応させることを特徴とする式

【化11】

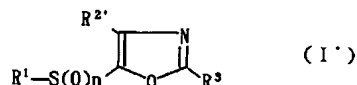


〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ は前記と同意義を示す〕で表される化合物の製造法。

【請求項18】5位にスルフィニル基またはスルホニル基を介して結合する基を有するオキサゾール誘導体を含む有する医薬。

【請求項19】オキサゾール誘導体が式

【化12】



〔式中、 $R^1$ は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアミノ基を、 $n$ は1または2を、 $R^{2'}$ は水素原子、シアノ基、アシル基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基、置換さ

れていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいアミノ基またはエステル化されていてもよいカルボキシル基を、 $R^3$ は水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよい炭化水素オキシ基、置換されていてもよいアミノ基、エステル化されていてもよいカルボキシル基または $-S(O)m-R$  ( $R$ は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を、 $m$ は0、1または2を示す)で表わされる基を示す)で表わされる化合物である請求項18記載の医薬。

【請求項20】心疾患、自己免疫疾患、炎症疾患または肉芽腫を伴う疾患に対する予防・治療薬である請求項18または19記載の医薬。

【請求項21】心筋症、心肥大、心筋梗塞、狭心症、慢性関節リウマチ、全身性エリスマトーデス、全身性強皮症、リウマチ熱、多発性筋炎、結節性動脈周囲炎、シェーグレン症候群、ベーチェット病、キャッスルマン病、自己免疫性溶血性貧血、メサングウム増殖性腎炎、IgA腎炎、ループス腎炎、骨粗鬆症、アミロイドーシス、気管支喘息、アトピー性皮膚炎、乾癬、胸膜炎、潰瘍性大腸炎、アテローム硬化症、活動性慢性肝炎、アルコール性肝硬変症、痛風、脳炎、多発性骨髄腫、心房内粘膜腫、腎癌、肺腺癌、悪性中皮腫、卵巣癌または癌悪液質に対する予防・治療薬である請求項18または19記載の医薬。

【請求項22】5位にスルフィニル基またはスルホニル基を介して結合する基を有するオキサゾール誘導体を含有するインターロイキン6活性阻害剤。

【請求項23】動脈硬化症、心筋炎、心筋症、脳虚血性障害、アルツハイマー病、多発性硬化症、敗血症、慢性関節リウマチ、変形性関節症、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、潰瘍性大腸炎、糖尿病、糸球体腎炎、骨粗鬆症、肺炎、肝炎、移植片拒絶反応または疼痛に対する予防・治療薬である請求項18または19記載の医薬。

【請求項24】5位にスルフィニル基またはスルホニル基を介して結合する基を有するオキサゾール誘導体を含有する一酸化窒素産生抑制剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、インターロイキン6活性阻害作用および一酸化窒素合成酵素誘導細胞からの一酸化窒素産生抑制作用を有し、心疾患、自己免疫疾患、炎症疾患、肉芽腫を伴う疾患などの予防・治療薬として有用なオキサゾール誘導体、その製造法および該誘導体を含有する医薬に関する。

【0002】

【従来の技術】インターロイキン6 (以下、IL-6と略記する) は、B細胞刺激因子としてクローニングされた26 kDの糖蛋白であり、Tリンパ球やBリンパ球、

単球、繊維芽細胞、皮膚ケラチノサイト、血管内皮細胞、腎メサングウム細胞、脳アストロサイト、骨芽細胞で産生される。生理活性は免疫系、造血系、脳神経系、炎症系、内分泌系など多義にわたり、1) 抗体産生誘導因子、2) ハイブリドーマ・形質細胞腫・骨髄腫増殖因子、3) Tリンパ球増殖因子およびキラーTリンパ球分化因子、4) 造血幹細胞分化因子、5) 巨核球分化因子および血小板増加因子、6) 神経細胞刺激因子、7) 肝細胞刺激因子、8) 破骨細胞増殖因子、9) 腎メサングウム細胞増殖因子、10) 副腎皮質ホルモンACTH産生因子などの活性を示す〔ザ・サイトカイン・ハンドブック第2版 (The Cytokine Handbook)、アカデミック・プレス社、USA、145-168頁 (1994年)〕。最近、IL-6は、心筋症、心肥大、心筋梗塞、狭心症など心疾患、慢性関節リウマチ、全身性エリスマトーデス、全身性強皮症、リウマチ熱、多発性筋炎、結節性動脈周囲炎、シェーグレン症候群、ベーチェット病、キャッスルマン病および自己免疫性溶血性貧血など各種自己免疫疾患、メサングウム増殖性腎炎、IgA腎炎、ループス腎炎、骨粗鬆症、気管支喘息、アトピー性皮膚炎、乾癬、胸膜炎、潰瘍性大腸炎、アテローム硬化症、活動性慢性肝炎、アルコール性肝硬変症、痛風、および各種脳炎など炎症疾患、多発性骨髄腫、心房内粘膜腫、腎癌、肺腺癌、悪性中皮腫、卵巣癌および癌悪液質など肉芽腫を伴う疾患との関係が明らかになってきた。

【0003】実際、慢性関節リウマチでは患者滑膜液中に高濃度のIL-6が認められ、滑膜組織はIL-6 mRNAを発現していた。これら患者に抗IL-6抗体を投与すると症状の改善が認められた〔ザ・ジャーナル・オブ・リウマトロジー (The Journal of Rheumatology)、第20巻、259-261頁 (1993年)〕。糸球体腎炎ではIL-6トランスジェニックマウスで高度の蛋白尿を伴うメサングウム増殖性腎炎が認められ、抗IL-6抗体を投与すると症状の改善が認められた〔日本臨床、第50巻、2840-2841頁 (1992年)〕。また、IgA腎炎をはじめとするヒト増殖性糸球体腎炎において組織障害が進行性であるほど尿中IL-6が高値であり臨床マーカーとして用いられている。エストロゲン産生が減少した閉経後骨粗鬆症ではIL-6は破骨細胞増殖因子として働き強力な骨吸収活性を発揮する。卵巣摘出マウスでは破骨細胞は増殖し抗IL-6抗体はこれを抑制した〔サイエンス (Science)、第257巻、88-91頁 (1992年)〕。IL-6遺伝子欠損マウスでは卵巣摘出後も骨破壊は起こらなかった。これらの報告はIL-6が上記疾患に関与していることを示すものであり、IL-6の生理活性を阻害することで症状を改善することができることが示されている。IL-6の生理活性の阻害方法にはIL-6産生阻害とIL-6活性阻害が考えられるが、前者では従来から産生阻害物質である4H-1-ベンゾピラン-4-オン誘導体が報告されてきた〔特開平2-497

78号公報〕。それに比し、後者ではその探索系が未開拓の分野であり今までにない独特であるため、報告は投与に不利な抗体やペプチドなどの高分子がほとんどである〔ザ・ヨーロピアン・ジャーナル・オブ・イムノロジー (The European Journal of Immunology)、第18巻、951-956頁 (1988年)〕。

【0004】一酸化窒素 (以下、NOと略す) は、哺乳動物の生体内で生理的な活性、例えば、脈管系では血管拡張因子として〔Pharmacol. Rev. 第43巻、109-142頁 (1991)〕、白血球系では殺腫瘍細胞殺菌作用を示す因子として〔Curr. Opin. Immunol. 第3巻、65-70頁 (1991)〕、神経系では神経伝達因子として〔Neuron 第8巻、3-11頁 (1992)〕等、種々の役割を担っていると考えられている。NOはNO合成酵素 (以下、NOSと略す) によりL-アルギニンから生成される。現在のところ、遺伝的に神経型NOS、血管内皮型NOS、誘導型 (inducible) NOS (以下、iNOSと略す) の3種のアイソフォームの存在が明らかにされており〔Cell 第70巻、705-707頁 (1992)〕、その産生様式から後者のiNOSに対比して前二者は構成型 (constitutive) NOS (以下、cNOSと略す) とも呼称される。cNOSは血管内皮細胞内、神経細胞内に存在し、カルシウム・カルモジュリン依存性で各種レセプター刺激により活性化されて少量のNOを産生し、上述の生理的調節作用を担っているといわれている。一方、iNOSは各種サイトカインや細菌性リポ多糖類 (LPS) などにより、マクロファージ、好中球などで誘導され、大量のNOを持続的に産生するため、上述の生理的な活性のみならず産生局所で細胞および組織に傷害的に作用することが指摘されている〔Immunol. Today 第13巻、157-160頁 (1992)〕。iNOSを発現する細胞・組織としては、上記細胞のほか肝細胞、クッパー細胞、グリア細胞、血管平滑筋細胞、血管内皮細胞、心筋内膜、心筋細胞、メサングウム細胞、軟骨細胞、滑膜細胞、脾臓β細胞、破骨細胞などが知られており〔FASEB J. 第6巻、3051-3064頁 (1992)、Arch Surg. 第128巻、396-401頁 (1993)、J. Biol. Chem. 第44巻、27580-27588頁 (1994)、J. Cell. Biochem. 第57巻、399-408頁 (1995)〕、これら細胞・組織で過剰産生されたNOが多くの疾患や病態に関与することが想定される。したがって、iNOS誘導細胞からのNO産生を抑制する物質は、例えば、動脈硬化症、心筋炎、心筋症、脳虚血性障害、アルツハイマー病、多発性硬化症、敗血症、慢性関節リウマチ、変形性関節症、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、潰瘍性大腸炎、糖尿病、糸球体腎炎、骨粗鬆症、肺炎、肝炎、移植片拒絶反応または疼痛など、種々の疾患の予防薬・治療薬として有効であることが考えられる。このような観点から、これまでにiNOSを阻害する化合物としてL-arginineanalogue〔Pharmacol. Rev. 第43巻、109-142頁 (1991)〕、aminoguanidine〔Br. J. Pharmacol. 第

110巻、963-968頁 (1993)〕、S-ethylisothiourea〔J. Biol. Chem. 第43巻、26669-26676頁 (1994)〕などが報告されている。しかしながら、これらの化合物は、活性としてあまり強くないか、あるいはiNOSのみならず生理活性を担うcNOSをも阻害するなどの問題があった。また、〔Chem. Mater., 1994, 6(7) 1023-1032〕、〔Chem. Abs. 107:96787〕および〔EP-A 87953〕には、オキサゾール誘導体が記載されているが、IL-6活性阻害作用およびNO産生阻害作用については何ら記載されていない。

#### 【0005】

【発明が解決しようとする課題】これまで心疾患、自己免疫疾患、炎症疾患、肉芽腫を伴う疾患を治療する薬剤が使用されてきているが、その効果や安全性の面などでまだ十分とは言えず、これらの点につき、さらに改良された心疾患、自己免疫疾患、炎症疾患、肉芽腫を伴う疾患の予防・治療薬の開発が望まれている。

#### 【0006】

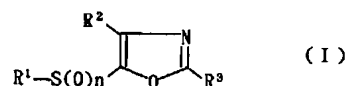
【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記の課題を解決するために鋭意研究を重ねた結果、5位にスルフィニル基またはスルホニル基を介して結合する基を有するオキサゾール誘導体が、予想外にも優れたIL-6活性阻害作用およびiNOS誘導細胞からのNO産生抑制作用を有し、心疾患、自己免疫疾患、炎症疾患、肉芽腫を伴う疾患などに有効であることを見だし、さらに検討を重ねた結果、本発明を完成するに至った。

【0007】すなわち、本発明は、

- 1) 5位にスルフィニル基またはスルホニル基を介して結合する基を有するオキサゾール誘導体 (ただし、4位が水素原子の時、①2位が4-メトキシフェニル基または4-メトキシフェニルエチニル基で5位がノナフルオロブチルスルホニル基である化合物、②2位がフェニル基で5位が(2-フェニル-5-チアゾリル)スルホニル基である化合物および③2位が3-〔5-(2,3-エポキシ-5-ヒドロキシ-4-メチルヘキシル)-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロピラン-2-イル〕-2-メチル-1-(E)-アプロベニル基で5位が4-メチルフェニルスルホニル基である化合物を除く)、
- 2) 2位がハロゲン原子または炭素原子、窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を介する基で置換されていてもよい上記1)記載のオキサゾール誘導体、
- 3) 4位がハロゲン原子または炭素原子、窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を介する基で置換されていてもよい上記1)記載のオキサゾール誘導体、

【0008】4) オキサゾール誘導体が、式

【化13】



〔式中、R<sup>1</sup>は置換されていてもよい炭化水素基、置換

されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアミノ基を、 $n$ は1または2を、 $R^2$ は水素原子、シアノ基、アシル基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいアミノ基またはエステル化されていてもよいカルボキシ基を、 $R^3$ は水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよい炭化水素オキシ基、置換されていてもよいアミノ基、エステル化されていてもよいカルボキシ基または式-S

(O)  $m-R$  (式中、 $R$ は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を、 $m$ は0、1または2を示す) で表わされる基を示す) で表わされる化合物である上記1)記載のオキサゾール誘導体、

【0009】5)  $R^1$ が置換されていてもよい $C_{1-19}$ 炭化水素基、置換されていてもよい窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる原子を少なくとも1個有する5ないし8員複素環基または置換されていてもよいアミノ基を、 $R^2$ が水素原子、シアノ基、有機カルボン酸から誘導されるアシル基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基、置換されていてもよい $C_{1-19}$ 炭化水素基、置換されていてもよい、窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる原子を少なくとも1個有する5ないし8員複素環基、置換されていてもよいアミノ基またはエステル化されていてもよいカルボキシ基を、 $R^3$ が水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい $C_{1-19}$ 炭化水素基、置換されていてもよい窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる原子を少なくとも1個有する5ないし8員複素環基、置換されていてもよい $C_{1-19}$ 炭化水素オキシ基、置換されていてもよいアミノ基、エステル化されていてもよいカルボキシ基または式-S (O)  $m-R'$  (式中、 $R'$ は置換されていてもよい $C_{1-19}$ 炭化水素基または置換されていてもよい窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる原子を少なくとも1個有する5ないし8員複素環基を、 $m$ は0、1または2を示す) で表わされる基を示す上記4)記載のオキサゾール誘導体、

【0010】6)  $R^1$ が、

(1) (i) 5ないし6員の含硫黄複素環基、(ii)  $C_{1-12}$ アルキルもしくはシアノで置換されていてもよい5ないし6員の含酸素および窒素複素環基、(iii)カルボキシル、(iv)  $C_{6-14}$ アリールカルボニル、(v)シアノ、(vi)  $C_{1-12}$ アルキルでモノもしくはジ置換されていてもよいカルバモイルおよび(vii)  $C_{1-12}$ アルコキシカルボニルから選ばれる基で置換されていてもよい $C_{1-19}$ アルキル基、

(2) モノ-もしくはジ- $C_{1-12}$ アルキルアミノで置換されていてもよい $C_{2-12}$ アルケニル基、

(3)  $C_{2-12}$ アルキニル基、

(4)  $C_{3-10}$ シクロアルキル基、

(5) (i)ハロゲン原子、(ii)  $C_{1-12}$ アルコキシ、(iii) (a)  $C_{1-12}$ アルキルもしくは $C_{3-10}$ シクロアルキルで置換されたカルバモイル、(b)ハロゲンで置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリールスルホニルまたは(c)  $C_{1-12}$ アルキルスルホニルを置換基として有していてもよいアミノ、(iv)ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_{1-12}$ アルキル、(v)ニトロおよび(vi)ヒドロキシルから選ばれる基で置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリール基、

(6) (i)ハロゲン原子、(ii)  $C_{1-12}$ アルコキシ、(iii) (a)  $C_{1-12}$ アルキルで置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリールスルホニルまたは(b)  $C_{1-12}$ アルキルスルホニルを置換基として有していてもよいアミノおよび(iv)ニトロから選ばれる基で置換されていてもよい $C_{7-19}$ アラルキル基、

(7) 5ないし6員の含窒素または酸素複素環基、

(8) (i) (a)  $C_{1-12}$ アルコキシカルボニル、(b)モノもしくはジ- $C_{1-12}$ アルキルアミノ、または(c) 5ないし6員含窒素複素環基を置換基として有していてもよい $C_{1-12}$ アルキル、(ii)ハロゲン原子もしくは $C_{1-12}$ アルコキシを置換基として有していてもよい $C_{7-19}$ アラルキル、(iii)  $C_{4-12}$ 架橋環式炭化水素基、(iv)  $C_{6-14}$ アリールおよび(v)  $C_{3-10}$ シクロアルキルから選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基、または

(9)  $C_{1-12}$ アルキルで置換されていてもよいチエノピリミジルヒドラジノ基である上記4)記載のオキサゾール誘導体、

【0011】7)  $R^1$ が、

(1) (i)チエニル、(ii)  $C_{1-6}$ アルキルもしくはシアノで置換されていてもよいオキサゾリル、(iii)カルボキシル、(iv)  $C_{6-12}$ アリールカルボニル、(v)シアノ、(vi)  $C_{1-6}$ アルキルでモノもしくはジ置換されていてもよいカルバモイルおよび(vii)  $C_{1-6}$ アルコキシカルボニルから選ばれる基で置換されていてもよい $C_{1-12}$ アルキル基、

(2) モノ-もしくはジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノで置換されていてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、

(3)  $C_{2-6}$ アルキニル基、

(4)  $C_{3-8}$ シクロアルキル基、

(5) (i)ハロゲン、(ii)  $C_{1-6}$ アルコキシ、(iii) (a)  $C_{1-6}$ アルキルもしくは $C_{3-8}$ シクロアルキルで置換されたカルバモイル、(b)ハロゲンを有していてもよい $C_{6-12}$ アリールスルホニルまたは(c)  $C_{1-6}$ アルキルスルホニルを置換基として有していてもよいアミノ、(iv)ハロゲンで置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、(v)ニトロおよび(vi)ヒドロキシルから選ばれる基で置換されていてもよい $C_{6-12}$ アリール基、

(6) (i)ハロゲン、(ii)  $C_{1-6}$ アルコキシ、(iii) (a)  $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよい $C_{6-12}$ アリールスルホニルまたは(b)  $C_{1-6}$ アルキルスルホニルを置換基として



有していてもよいアミノおよび(iv)ニトロから選ばれる基で置換されていてもよいC<sub>7-13</sub>アラルキル基、

(7)ピリミジル、ピペリジノ、モルホリノおよび1-ピペラジニルから選ばれる複素環基、

(8)(i)(a)C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル、(b)モノもしくはジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ、または(c)ピリジルを置換基として有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル、(ii)C<sub>6-12</sub>アリール、(iii)ハロゲンもしくはC<sub>1-6</sub>アルコキシで置換されていてもよいC<sub>7-13</sub>アラルキル、(iv)アダマンチルおよび(v)C<sub>3-8</sub>シクロアルキルから選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基、または

(9)C<sub>1-6</sub>アルキルで置換されていてもよいチエノピリミジルヒドラジノ基である上記4)記載のオキサゾール誘導体、

【0012】8) R<sup>2</sup>が、

(1)シアノ基、

(2)C<sub>1-12</sub>アルカノイル基、

(3)5ないし6員の含窒素複素環基で置換されていてもよいC<sub>1-12</sub>アルキル、C<sub>1-12</sub>アルカノイルまたはC<sub>7-19</sub>アラルキルを置換基として有していてもよいカルバモイル基、

(4)C<sub>6-14</sub>アリールを置換基として有していてもよい、5ないし6員の含窒素飽和複素環基-カルボニル基、

(5)C<sub>1-12</sub>アルキルまたはC<sub>7-19</sub>アラルキルを置換基として有していてもよいチオカルバモイル基、

(6)5ないし6員の含窒素飽和複素環基-チオカルボニル基、

(7)(i)C<sub>6-14</sub>アリールカルボニルでアシル化されていてもよいヒドロキシ、(ii)ハロゲン、(iii)カルボキシル、(iv)シアノ、(v)5ないし6員の含窒素複素環基で置換されていてもよいC<sub>1-12</sub>アルキルもしくはC<sub>7-19</sub>アラルキルを置換基として有していてもよいアミノ、(vi)C<sub>6-14</sub>アリールを置換基として有していてもよい、2個の窒素原子を含有する5ないし6員の飽和複素環基、(vii)フタルイミド、(viii)C<sub>1-12</sub>アルキルを有していてもよいC<sub>6-14</sub>アリールスルホニル、及び(ix)ハロゲンで置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリールオキシから選ばれる基で置換されていてもよいC<sub>1-12</sub>アルキル基、

(8)ハロゲンまたはヒドロキシルで置換されていてもよいC<sub>7-19</sub>アラルキル基、

(9)C<sub>1-12</sub>アルコキシカルボニルもしくはC<sub>6-14</sub>アリールを置換基として有していてもよい、5ないし6員の含窒素および硫黄複素環基、

(10)C<sub>1-12</sub>アルコキシカルボニルで置換されていてもよいアミノ基、

(11)カルボキシル基または

(12)C<sub>1-12</sub>アルコキシカルボニルである上記4)記載のオキサゾール誘導体、

【0013】9) R<sup>2</sup>が、

(1)シアノ基、

(2)C<sub>1-6</sub>アルカノイル基、

(3)(i)ピリジルで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル、(ii)C<sub>7-13</sub>アラルキルおよび(iii)C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルを置換基として有していてもよいカルバモイル基、

(4)ピペリジノカルボニル基、

(5)C<sub>6-12</sub>アリールで置換されていてもよい1-ピペラジニルカルボニル基、

(6)(i)C<sub>1-6</sub>アルキルおよび(ii)C<sub>7-13</sub>アラルキルを置換基として有していてもよいチオカルバモイル基、

(7)ピペリジノチオカルボニル基、

(8)(i)C<sub>6-12</sub>アリールカルボニルでアシル化されていてもよいヒドロキシ、(ii)ハロゲン、(iii)カルボキシル、

(iv)シアノ、(v)ピリジルで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルもしくはC<sub>7-13</sub>アラルキルを置換基として有していてもよいアミノ、(vi)C<sub>6-12</sub>アリールで置換されていてもよい1-ピペラジニル、(vii)フタルイミド、(viii)C<sub>1-6</sub>アルキルを有していてもよいC<sub>6-12</sub>アリールスルホニル、(ix)ハロゲンで置換されていてもよいC<sub>6-12</sub>アリールオキシから選ばれる基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、

(9)ハロゲンまたはヒドロキシルで置換されていてもよいC<sub>7-13</sub>アラルキル基、

(10)C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルもしくはC<sub>6-12</sub>アリールを置換基として有していてもよいチアゾリル基、

(11)C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルで置換されていてもよいアミノ基、

(12)カルボキシル基、または

(13)C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基である上記4)記載のオキサゾール誘導体、

【0014】10) R<sup>3</sup>が、

(1)水素原子、

(2)ハロゲン原子、

(3)(i)C<sub>7-19</sub>アラルキルもしくはC<sub>1-12</sub>アルキルを置換基として有していてもよいアミノ、(ii)C<sub>6-14</sub>アリールを置換基として有していてもよい、2個の窒素原子を含有する5ないし6員の飽和複素環基、(iii)フタルイミド、(iv)C<sub>1-12</sub>アルキルで置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリールスルホニル、(v)C<sub>1-12</sub>アルカノイルでアシル化されていてもよいヒドロキシ、(vi)窒素原子または／および酸素原子を含有する5ないし6員の飽和複素環基、(vii)ハロゲン、(viii)C<sub>1-12</sub>アルコキシカルボニルおよび(ix)C<sub>1-6</sub>アルキルもしくはシアノを置換基として有していてもよい窒素原子または／および酸素原子を含有する5ないし6員の不飽和複素環基から選ばれる基で置換されていてもよいC<sub>1-12</sub>アルキル基、

(4)C<sub>6-14</sub>アリールで置換されていてもよいC<sub>2-12</sub>アルケニル基、

(5)C<sub>1-12</sub>アルコキシで置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリール基、

(6) (i) アミノ、(ii) ニトロ、(iii)  $C_{1-12}$  アルコキシもしくは(iv) ハロゲンを置換基として有していてもよい  $C_{7-19}$  アラルキル基、

(7)  $C_{3-10}$  シクロアルキル基、

(8)  $C_{3-10}$  シクロアルキル- $C_{1-12}$  アルキル基、

(9)  $C_{4-12}$  架橋環式炭化水素基、

(10) 窒素原子または/および酸素原子を含有する5ないし6員の不飽和複素環基、

(11)  $C_{1-12}$  アルコキシ基、

(12) (i) (a)  $C_{1-12}$  アルコキシカルボニルもしくは(b) 5ないし6員の含窒素複素環基を置換基として有していてもよい  $C_{1-12}$  アルキルおよび(ii)  $C_{7-19}$  アラルキルから選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基、または(13)  $C_{1-12}$  アルコキシカルボニル基である上記4) 記載のオキサゾール誘導体、

【0015】11)  $R^3$  が、

(1) 水素原子、

(2) ハロゲン原子、

(3) (i)  $C_{7-13}$  アラルキルもしくは  $C_{1-6}$  アルキルを置換基として有していてもよいアミノ、(ii)  $C_{6-12}$  アリールで置換されている1-ピペラジニル、(iii) フタルイミド、(iv)  $C_{1-6}$  アルキルを有していてもよい  $C_{6-12}$  アリールスルホニル、(v)  $C_{1-6}$  アルカノイルでアシル化されていてもよいヒドロキシ、(vi) モルホリノ、(vii) ピペリジノ、(viii) ハロゲン、(ix)  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニルおよび(x)  $C_{1-6}$  アルキルもしくはシアノを置換基として有していてもよいオキサゾリルから選ばれる基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、

(4)  $C_{6-12}$  アリールで置換されていてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基

(5)  $C_{1-6}$  アルコキシで置換されていてもよい  $C_{6-12}$  アリール基、

(6) (i) アミノ、(ii) ニトロ、(iii)  $C_{1-6}$  アルコキシまたは(iv) ハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_{7-13}$  アラルキル基、

(7)  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、

(8)  $C_{3-8}$  シクロアルキル- $C_{1-6}$  アルキル基、

(9) アダマンチル基、

(10) オキサジアゾリル基、

(11)  $C_{1-6}$  アルコキシ基、

(12) (i)  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニルもしくはピリジルを置換基として有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基および(ii)  $C_{7-13}$  アラルキル基から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基、または

(13)  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基である上記4) 記載のオキサゾール誘導体、12)  $R^1$  が、(1) (i) 2-チエニルまたは(ii) カルボキシルで置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、(2) (i) ハロゲン、(ii)  $C_{1-6}$  アルコキシまたは(iii)  $C_{1-6}$  アルキルで置換されていてもよいカルバモイルアミノで置換されていてもよい  $C_{6-12}$  アリール

基、(3) ニトロで置換されていてもよい  $C_{7-13}$  アラルキル基、(4) (i)  $C_{1-6}$  アルキル、(ii)  $C_{6-12}$  アリールまたは(iii)  $C_{3-8}$  シクロアルキルで置換されていてもよいアミノ基または(5) モルホリノ基である上記4) 記載のオキサゾール誘導体、

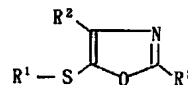
【0016】13)  $R^2$  が、シアノ基、チオカルバモイル基、カルバモイル基、ハロゲンで置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基である上記4) 記載のオキサゾール誘導体、

14)  $R^3$  が、(1) 水素原子、(2)  $C_{1-6}$  アルキルもしくは  $C_{7-13}$  アラルキルを置換基として有していてもよいアミノで置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、(3)  $C_{3-6}$  シクロアルキル基または(4)  $C_{1-6}$  アルコキシで置換されていてもよい  $C_{6-12}$  アリール基または(5) (i) ハロゲンもしくは(ii)  $C_{1-6}$  アルコキシで置換されていてもよい  $C_{7-13}$  アラルキル基である上記4) 記載のオキサゾール誘導体、

15)  $n$  が2である上記4) 記載のオキサゾール誘導体、

【0017】16) (1) 式

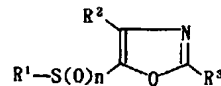
【化14】



〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ は上記4) 記載と同意義を示す〕で表される化合物を酸化させ、式

【0018】

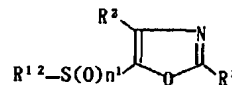
【化15】



〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ は前記と同意義を、 $n$ は上記4) 記載と同意義を示す〕で表される化合物を製造するか、

【0019】(2) 式

【化16】



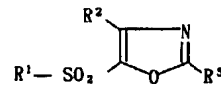
〔式中、 $R^2$ および $R^3$ は前記と同意義を、 $R^{12}$ は低級アルキル基またはフェニル基を、 $n^1$ は0、1または2を示す〕で表される化合物と式

$R^1-SO_2M$

〔式中、 $R^1$ は前記と同意義を、 $M$ はアルカリ金属を示す〕で表される化合物とを反応させ、式

【0020】

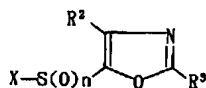
【化17】



〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ は前記と同意義を示す〕で表わされる化合物を製造するか、または、

【0021】(3)式

【化18】



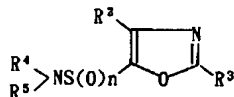
〔式中、 $R^2$ 、 $R^3$ および $n$ は前記と同意義を、 $X$ は脱離基を示す〕で表される化合物と式

$HNR^4R^5$

〔式中、 $R^4$ および $R^5$ はそれぞれ同一または異なって水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 $R^4$ と $R^5$ は隣接する窒素原子とともに環を形成してもよい〕で表される化合物とを反応させ、式

【0022】

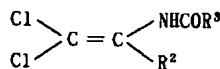
【化19】



〔式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $n$ 、 $R^4$ および $R^5$ は前記と同意義を示す〕で表される化合物を製造する上記4)記載のオキサゾール誘導体の製造法、

【0023】17) (1)式

【化20】



〔式中、 $R^2$ および $R^3$ は上記4)記載と同意義を示す〕で表される化合物を式

$M_2S$

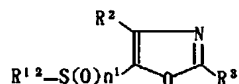
〔式中、 $M$ は上記16)記載と同意義を示す〕で表される化合物と式

$R^1X$

〔式中、 $R^1$ は上記4)記載と同意義を、 $X$ は上記16)記載と同意義を示す〕で表される化合物とを反応させるか、

【0024】(2)式

【化21】



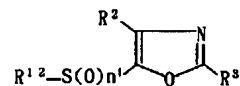
【0025】〔式中、 $R^2$ および $R^3$ は前記と同意義を、 $R^{12}$ および $n^1$ は上記16)記載と同意義を示す〕で表される化合物と式

$R^1-SH$

〔式中、 $R^1$ は前記と同意義を示す〕で表される化合物とを反応させるか、または、

【0026】(3)式

【化22】



〔式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{12}$ および $n^1$ は前記と同意義を示す〕で表される化合物と

【0027】式

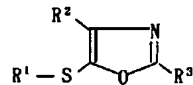
$M_2S$

〔式中、 $M$ は前記と同意義を示す〕で表される化合物と式

$R^1X$

〔式中、 $R^1$ および $X$ は前記と同意義を示す〕で表される化合物とを反応させることを特徴とする式

【化23】

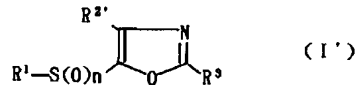


〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ は前記と同意義を示す〕で表される化合物の製造法、

【0028】18) 5位にスルフィニル基またはスルホニル基を介して結合する基を有するオキサゾール誘導体含有してなる医薬、

19) オキサゾール誘導体が式

【化24】



〔式中、 $R^1$ は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアミノ基を、 $n$ は1または2を、 $R^{2'}$ は水素原子、シアノ基、アシル基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいアミノ基またはエステル化されていてもよいカルボキシル基を、 $R^3$ は水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよい炭化水素オキシ基、置換されていてもよいアミノ基、エステル化されていてもよいカルボキシル基または $-S(O)m-R$  ( $R$ は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を、 $m$ は0、1または2を示す)で表わされる基を示す〕で表わされる化合物である上記18)記載の医薬、

【0029】20) 心疾患、自己免疫疾患、炎症疾患または肉芽腫を伴う疾患に対する予防・治療薬である上記18)または19)記載の医薬、

21) 心筋症、心肥大、心筋梗塞、狭心症、慢性関節リウマチ、全身性エリスマトーデス、全身性強皮症、リウマチ熱、多発性筋炎、結節性動脈周囲炎、シェーグレン症候群、ベーチェット病、キャッスルマン病、自己免疫

性溶血性貧血、メサングウム増殖性腎炎、IgA腎炎、ループス腎炎、骨粗鬆症、アミロイドーシス、気管支喘息、アトピー性皮膚炎、乾癬、胸膜炎、潰瘍性大腸炎、アテローム硬化症、活動性慢性肝炎、アルコール性肝硬変症、痛風、脳炎、多発性骨髄腫、心房内粘膜腫、腎癌、肺腺癌、悪性中皮腫、卵巣癌または癌悪液質に対する予防・治療薬である上記18)または19)記載の医薬、

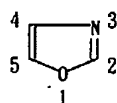
22) 5位にスルフィニル基またはスルホニル基を介して結合する基を有するオキサゾール誘導体を含有するインターロイキン6 活性阻害剤、

23) 動脈硬化症、心筋炎、心筋症、脳虚血性障害、アルツハイマー病、多発性硬化症、敗血症、慢性関節リウマチ、変形性関節症、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、潰瘍性大腸炎、糖尿病、糸球体腎炎、骨粗鬆症、肺炎、肝炎、移植片拒絶反応または疼痛に対する予防・治療薬である上記18)または19)記載の医薬、および

24) 5位にスルフィニル基またはスルホニル基を介して結合する基を有するオキサゾール誘導体を含有する一酸化窒素産生抑制剤に関する。

【0030】本発明の化合物の骨格となるオキサゾール環は次式で示される。

【化25】



【0031】本発明の化合物Aは、5位にスルフィニル基(−SO−)またはスルホニル基(−SO<sub>2</sub>−)を介して結合する基を有するオキサゾール誘導体(ただし、4位が水素原子で、①2位が4−メトキシフェニル基または4−メトキシフェニルエチル基で5位がノナフルオロブチルスルホニル基である化合物、②2位がフェニル基で5位が(2−フェニル−5−チアゾリル)スルホニル基である化合物および③2位が3−〔5−(2,3−エポキシ−5−ヒドロキシ−4−メチルヘキシル)−3,4−ジヒドロキシテトラヒドロピラン−2−イル〕−2−メチル−1−(E)−プロベニル基で5位が4−メチルフェニルスルホニル基である化合物を除く)である。オキサゾール環の2位は無置換であってもよいが、特定の置換基、例えばハロゲン原子または炭素原子、窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を介する基で置換されていてもよい。オキサゾール環の4位は無置換であってもよいが、特定の置換基、例えばハロゲン原子または炭素原子、窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を介する基で置換されていてもよい。オキサゾール環の5位の置換基であるスルフィニル基またはスルホニル基を介して結合する基としては、スルフィニル基またはスルホニル基を介して結合する基であれば何れの基であってもよい。このような基としては、例えば、

式  $R^1-S(O)_n-$

(式中、R<sup>1</sup>は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアミノ基を、nは1または2を示す)で表わされる基などが用いられる。

【0032】ハロゲン原子としては、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが用いられる。2位または4位の炭素原子を介する基としては、例えば、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基

(該複素環基は、環上の炭素原子を介してオキサゾール誘導体の2位または4位と結合する)、−CN、−COOR<sup>a</sup>、−CO−R<sup>a</sup>、−CO−NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、−CS−NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、−CO−SR<sup>a</sup>、−CS−SR<sup>a</sup>、−CO−NR<sup>a</sup>−CO−R<sup>b</sup>、−C(=NH)−NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>などが用いられる。2位または4位の窒素原子を介する基としては、例えば、−NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、−NR<sup>a</sup>−CO−R<sup>b</sup>、−NR<sup>a</sup>−CS−R<sup>b</sup>、−NR<sup>c</sup>−CO−NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、−NR<sup>c</sup>−CS−NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、−NR<sup>a</sup>−CO−OR<sup>b</sup>、−NR<sup>a</sup>−CS−OR<sup>b</sup>、−NR<sup>a</sup>−CO−SR<sup>b</sup>、−NR<sup>a</sup>−CS−SR<sup>b</sup>、−NR<sup>c</sup>−C(=NH)−NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、−NR<sup>a</sup>−SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、−NR<sup>c</sup>−NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>などが用いられる。2位または4位の酸素原子を介する基としては、例えば、−OR<sup>a</sup>、−O−CO−R<sup>a</sup>、−O−CS−R<sup>a</sup>、−O−CO−OR<sup>a</sup>、−O−CO−NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、−O−C(=NH)−NR<sup>a</sup>などが用いられる。2位または4位の硫黄原子を介する置換基としては、例えば、−SR<sup>a</sup>、−SO−R<sup>a</sup>、−SO<sub>2</sub>−R<sup>a</sup>、−SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、−S−CO−R<sup>a</sup>、−S−CS−R<sup>a</sup>、−S−CO−NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、−S−CS−NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、−S−C(=NH)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、−SCNなどが用いられる。上記のR<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>およびR<sup>c</sup>は、同一または異なって水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す。また、置換基の部分構造として−NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>を有する場合は、R<sup>a</sup>とR<sup>b</sup>は隣接する窒素原子とともに環を形成してもよい。

【0033】2位、4位の置換基として定義された「炭素原子を介する基」における炭化水素基およびR<sup>1</sup>、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>ならびにR<sup>c</sup>で示される炭化水素基としては、例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、アラリル基、架橋環式炭化水素基などが挙げられる。なかでも、C<sub>1-24</sub>の炭化水素基などが好ましく、C<sub>1-19</sub>の炭化水素基などがさらに好ましい。アルキル基としては、例えば、炭素数1〜24の直鎖もしくは分枝状のアルキル基(C<sub>1-24</sub>アルキル基)が好ましく、具体例としては、メチル、エチル、n−プロピル、イソプロピル、n−ブチル、イソブチル、sec−ブチル、tert−ブチル、n−ペンチル、イソアミル、tert−アミル、n−ヘキシル、イソヘキシル、n−ヘプチル、n−オクチル、n−ノニル、n−デシル、n−ウンデシル、n−ドデシル、n−トリデシル、n−テトラデシル、n−ペンタデシル、n−ヘキサデシ

ル、*n*-ヘプタデシル、*n*-オクタデシル、*n*-エイコシル、*n*-ドコシル、*n*-テトラコシルなどが用いられる。ここでアルキル基としては、炭素数1~19の直鎖もしくは分枝状のアルキル基(C<sub>1-19</sub>アルキル基)が好ましく、なかでも炭素数1~12の直鎖もしくは分枝状のアルキル基(C<sub>1-12</sub>アルキル基)が好ましく、特に炭素数1~6の直鎖もしくは分枝状のアルキル基(C<sub>1-6</sub>アルキル基)などが好ましい。

【0034】アルケニル基としては、例えば、炭素数2~24の直鎖もしくは分枝状のアルケニル基(C<sub>2-24</sub>アルケニル基)が好ましく、具体例としては、ビニル、プロペニル(1-, 2-), ブテニル(1-, 2-, 3-), ペンテニル, オクテニル, プタジエニル(1, 3-)などが用いられる。ここでアルケニル基としては、例えば、炭素数2~19の直鎖もしくは分枝状のアルケニル基(C<sub>2-19</sub>アルケニル基)が好ましく、なかでも炭素数2~12の直鎖もしくは分枝状のアルケニル基(C<sub>2-12</sub>アルケニル基)が好ましく、特に炭素数2~6の直鎖もしくは分枝状のアルケニル基(C<sub>2-6</sub>アルケニル基)などが好ましい。アルキニル基としては、例えば、炭素数2~24の直鎖もしくは分枝状のアルキニル基(C<sub>2-24</sub>アルキニル基)が好ましく、具体例としては、エチニル, プロピニル(1-, 2-), ブチニル(1-, 2-, 3-), ペンチニル, オクチニル, デシニルなどが用いられる。ここでアルキニル基としては、例えば、炭素数2~19の直鎖もしくは分枝状のアルキニル基(C<sub>2-19</sub>アルキニル基)が好ましく、なかでも炭素数2~12の直鎖もしくは分枝状のアルキニル基(C<sub>2-12</sub>アルキニル基)が好ましく、特に炭素数2~6の直鎖もしくは分枝状のアルキニル基(C<sub>2-6</sub>アルキニル基)などがより好ましい。

【0035】シクロアルキル基としては、例えば、炭素数3~10のもの(C<sub>3-10</sub>シクロアルキル基)が好ましく、具体例としては、シクロプロピル, シクロブチル, シクロペンチル, シクロヘキシル, シクロヘプチル, シクロオクチルが用いられる。ここでシクロアルキルとしては、例えば、炭素数3~8のもの(C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基)が好ましく、なかでも炭素数3~6のもの(C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基)がより好ましい。アリール基としては、例えば、単環式または縮合多環式基などが用いられ、炭素数6~18のもの(C<sub>6-18</sub>アリール基)などが好ましく、その例としては、例えばフェニル, ビフェニル, ナフチル, アントリル, フェナントリル, アセナフチレニルなどが挙げられる。ここでアリール基としては、例えば、フェニル, ナフチルなどの炭素数6~14のもの(C<sub>6-14</sub>アリール基)が好ましく、炭素数6~12のもの(C<sub>6-12</sub>アリール基)がさらに好ましい。

【0036】アラルキル基としては、1~3環性の芳香族炭化水素基で置換されたアルキル基などが用いられ、なかでも炭素数6~18のアリール基で置換された炭素

数1~24のアルキル基(C<sub>6-18</sub>アリール-C<sub>1-24</sub>アルキル基)などが好ましい。このようなアラルキル基の具体例としては、ベンジル, ビフェニルメチル, 2-フェニルエチル, 1-フェニルエチル, 3-フェニルプロピル, 4-フェニルブチル, 1-ナフチルメチル, 2-ナフチルメチルなどが挙げられる。これらアラルキル基のなかでも、例えば、C<sub>7-19</sub>アラルキル基などが好ましく、特にC<sub>7-13</sub>アラルキル基などが好ましい。架橋環式炭化水素基としては、例えば炭素数4~19の架橋環式炭化水素基(C<sub>4-19</sub>架橋環式炭化水素基)などが好ましく、なかでも炭素数4~12の架橋環式炭化水素基(C<sub>4-12</sub>架橋環式炭化水素基)がさらに好ましい。このような架橋環式炭化水素基の具体例としては、1-アダマンチル, 2-アダマンチル, 2-ノルボルナニル, 5-ノルボルネン-2-イルなどが挙げられる。

【0037】2位、4位の置換基として定義された「炭素原子を介する基」における複素環基およびR<sup>1</sup>、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>ならびにR<sup>c</sup>で示される複素環基としては、例えば、炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子などから成る群から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし8員複素環基またはその縮合環基(例えば、6ないし8員炭素環状もしくは複素環式基との縮合環基など)などが用いられる。具体的には、例えば、2-または3-チエニル, 2-または3-フリル, 2-または3-ピロリル, 2-, 3-または4-ピリジル, 2-, 4-または5-ピリミジニル, 2-, 4-または5-オキサゾリル, 2-, 4-または5-チアゾリル, 3-, 4-または5-ピラゾリル, 2-, 4-または5-イミダゾリル, 3-, 4-または5-イソオキサゾリル, 3-, 4-または5-イソチアゾリル, 3-または5-(1,2,4-オキサジアゾリル), 1,3,4-オキサジアゾリル, 3-または5-(1,2,4-チアジアゾリル), 1,3,4-チアジアゾリル, 4-または5-(1,2,3-チアジアゾリル), 1,2,5-チアジアゾリル, 1,2,3-トリアゾリル, 1,2,4-トリアゾリル, 1H-または2H-テトラゾリル, N-オキシド-2-, 3-または4-ピリジル, N-オキシド-2-, 4-または5-ピリミジニル, 3-または4-ピリダジニル, ピラジニル, N-オキシド-3-または4-ピリダジニル, ベンゾフリル, ベンゾチアゾリル, ベンゾオキサゾリル, トリアジニル, オキソトリアジニル, テトラゾロ〔1,5-b〕ピリダジニル, トリアゾロ〔1,5-b〕ピリダジニル, オキソイミダジニル, ジオキソトリアジニル, ピロリジニル, ビペリジニル, ピラニル, チオピラニル, 1,4-オキサジニル, モルホリニル, 1,4-チアジニル, 1,3-チアジニル, ビペラジニル, ベンゾイミダゾリル, キノリル, イソキノリル, シンノリニル, フタラジニル, キナゾリニル, キノキサリニル, インドリジニル, キノリジニル, 1,8-ナフチリジニル, アリニル, プテリジニル, ジベンゾフラニ

ル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナントリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、チエノピリミジニルなどが用いられる。該複素環基の好ましい例としては、例えば、5または6員の少なくとも1個の窒素原子を含む複素環基などが挙げられ、具体的には、例えばピリミジニル、チアゾリル、オキサジアゾリルなどが用いられる。

【0038】上記の「炭化水素基」および「複素環基」の置換基としては、例えば、 $C_{1-12}$ アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなど、好ましくは $C_{1-6}$ アルキル、さらに好ましくは $C_{1-4}$ アルキル）、 $C_{3-8}$ シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど、好ましくは $C_{3-6}$ シクロアルキル）、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、シアノ基、アシル化されていてもよいヒドロキシ基（例えば、 $C_{1-12}$ アルカノイル、 $C_{6-14}$ アリールカルボニル、 $C_{7-13}$ アラキルカルボニルなどでアシル化されていてもよいヒドロキシ基、具体的には、例えば、カルボキシル、 $C_{1-12}$ アルカノイルオキシ（例、アセチルオキシなど）、 $C_{6-14}$ アリールカルボニルオキシ（例、ベンゾイルオキシなど）、 $C_{7-13}$ アラキルカルボニルオキシ（例、ベンジルカルボニルオキシなど）など）、 $C_{1-12}$ アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシなど、好ましくは $C_{1-6}$ アルコキシ）、 $C_{6-14}$ アリールオキシ基（例えば、フェニルオキシ、ナフチルオキシなど）、カルボキシル基、 $C_{1-12}$ アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニルなど、好ましくは $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル）、ニトロ基、 $C_{1-12}$ アルキルで置換されていてもよいカルバモイル基（例えば、ブチルカルバモイルなど）、 $C_{1-12}$ アルカノイル基（例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリルなど、好ましくは $C_{1-6}$ アルカノイル）、 $C_{6-14}$ アリール基（例えば、フェニル、ナフチルなど）、 $C_{6-14}$ アリールカルボニル（例えば、ベンゾイル、ナフトイルなど）、 $C_{7-13}$ アラキルカルボニル（例えば、ベンジルカルボニル、ナフチルメチルカルボニルなど）、複素環基（例えば、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子などから選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含む3ないし8員の複素環基または6～8員の炭素環状もしくは複素環式基との縮合環基など、具体的には、例えば、フリル（2-、3-）、チエニル（2-、3-）、ピリジル（2-、3-、4-）、チアゾリル、イミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、オキサゾリル（2-、4-、5-）など）、 $-NR^dR^e$  [ $R^d$ および $R^e$ は同一または異なって水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または

$-SO_2R^f$  ( $R^f$ は置換されていてもよい炭化水素基を示す)で表わされる基を示し、 $R^d$ と $R^e$ は隣接する窒素原子とともに環を形成していてもよい]、 $C_{1-12}$ アルキルチオ、 $C_{1-12}$ アルキルスルフィニル、 $C_{1-12}$ アルキルスルホニル、 $C_{6-14}$ アリールチオ、 $C_{6-14}$ アリールスルフィニル、 $C_{6-14}$ アリールスルホニルなどが用いられる。

【0039】上記置換基のうち、 $C_{1-12}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキルおよび、 $C_{1-12}$ アルキルチオ、 $C_{1-12}$ アルキルスルフィニルまたは $C_{1-12}$ アルキルスルホニルのアルキル基は、例えば、 $C_{3-8}$ シクロアルキル（例、シクロペンチル、シクロヘキシルなど、好ましくは $C_{3-6}$ シクロアルキル基）、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、シアノ、ヒドロキシ、 $C_{1-12}$ アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシなど、好ましくは $C_{1-6}$ アルコキシ）、カルボキシル、 $C_{1-12}$ アルコキシカルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニルなど、好ましくは $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル）、ニトロ、アミノ、カルバモイル、 $C_{1-12}$ アルカノイル（例、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリルなど、好ましくは $C_{1-6}$ アルカノイル）などでさらに置換されていてもよい。

【0040】上記置換基のうち、 $C_{6-14}$ アリール基や、 $C_{6-14}$ アリールカルボニル基、 $C_{6-14}$ アリールチオ、 $C_{6-14}$ アリールスルフィニルまたは $C_{6-14}$ アリールスルホニルの $C_{6-14}$ アリールは、例えば、 $C_{1-6}$ アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、ブチルなど、好ましくは $C_{1-4}$ アルキル）、 $C_{3-8}$ シクロアルキル（例、シクロペンチル、シクロヘキシルなど、好ましくは $C_{3-6}$ シクロアルキル）、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、シアノ、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシなど、好ましくは $C_{1-4}$ アルコキシ）、カルボキシル、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニルなど、好ましくは $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル）、ニトロ、アミノ、カルバモイル、 $C_{1-6}$ アルカノイル（例、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリルなど、好ましくは $C_{1-4}$ アルカノイル）などでさらに置換されていてもよい。

【0041】上記置換基のうち、複素環基は、例えば、 $C_{1-6}$ アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、ブチルなど、好ましくは $C_{1-4}$ アルキル）、 $C_{3-8}$ シクロアルキル（例、シクロペンチル、シクロヘキシルなど、好ましくは $C_{3-6}$ シクロアルキル）、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、シアノ、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシなど、 $C_{1-4}$ アルコキシ）、カルボキ

シル、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニルなど、好ましくは $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル）、ニトロ、アミノ、カルバモイル、 $C_{1-6}$ アルカノイル（例、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリルなど、好ましくは $C_{1-4}$ アルカノイル）などでさらに置換されていてもよい。

【0042】上記置換基のうち、 $-NR^dR^e$ または $-SO_2-R^f$ で表わされる基における $R^d$ 、 $R^e$ または $R^f$ で示される炭化水素基および複素環基は、それぞれ前記の $R^1$ で示される炭化水素基および複素環基と同意義である。 $R^d$ と $R^e$ が隣接する窒素原子とともに環を形成する場合、環（すなわち、含窒素環）としては、例えば窒素原子以外に炭素原子、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群から選ばれる1ないし4個の原子を含有していてもよい5～8員の含窒素環などが用いられ、該含窒素環はさらに6～8員の炭素環状もしくは複素環式基と縮合していてもよい。このように $R^d$ と $R^e$ が窒素原子とともに含窒素環を形成している場合、基 $-NR^dR^e$ 自体は環状アミノ基を構成していることになる。該環状アミノ基（ $-NR^dR^e$ ）の具体例としては、例えば、1-ピロリジル、1-イミダゾリル、ピペリジノ（1-ピペリジル）、1-ピペラジニル、3-オキサゾリジニル、ヘキサメチレンイミノ、ヘプタメチレンイミノ、モルホリノ（4-モルホリニル）、1-インドリニル、フタレイミドなどが挙げられる。これら環状アミノ基は、置換基を有していてもよい。

【0043】 $R^d$ または $R^e$ で示される炭化水素基、複素環基または $-NR^dR^e$ で形成される環状アミノ基の置換基としては、例えば、 $C_{1-4}$ アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、ブチルなど）、 $C_{3-8}$ シクロアルキル（例、シクロペンチル、シクロヘキシルなど、好ましくは $C_{1-6}$ シクロアルキル基）、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、シアノ、ヒドロキシル、 $C_{1-4}$ アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシなど）、カルボキシル、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニルなど）、ニトロ、アミノ、ジ- $C_{1-4}$ アルキルアミノ、カルバモイル、 $C_{1-4}$ アルカノイル（例、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリルなど）、 $C_{6-12}$ アリール（例、フェニル、ナフチルなど）、2-ピリジルなどが挙げられる。そして、該 $C_{1-4}$ アルキルおよび $C_{3-8}$ シクロアルキルは、例えば、 $C_{3-8}$ シクロアルキル（例、シクロペンチル、シクロヘキシルなど、好ましくは $C_{3-6}$ シクロアルキル）、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、シアノ、ヒドロキシル、 $C_{1-4}$ アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシなど）、カルボキシル、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシ

カルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニルなど）、ニトロ、アミノ、カルバモイル、 $C_{1-4}$ アルカノイル（例、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリルなど）などでさらに置換されていてもよい。また、該 $C_{6-12}$ アリールは、例えば、 $C_{1-4}$ アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、ブチルなど）、 $C_{3-8}$ シクロアルキル（例、シクロペンチル、シクロヘキシルなど、好ましくは $C_{3-6}$ シクロアルキル）、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、シアノ、ヒドロキシル、 $C_{1-4}$ アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシなど）、カルボキシル、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニルなど）、ニトロ、アミノ、カルバモイル、 $C_{1-4}$ アルカノイル（例、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリルなど）などでさらに置換されていてもよい。 $R^a$ と $R^b$ が隣接する窒素原子とともに形成する環としては、前記の $R^d$ と $R^e$ が隣接する窒素原子とともに形成する環と同様のものが用いられる。

【0044】 $R^1$ で表わされる置換されていてもよいアミノ基としては、例えば、式 $-NR^4R^5$ 、 $-NR^a-CO-R^b$ 、 $-NR^a-CO-NR^4R^5$ 、 $-NR^a-CS-NR^4R^5$ 、 $-NR^a-NR^4R^5$ または $-NR^a-CO-O-R^b$ （式中、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^4$ および $R^5$ はそれぞれ同一または異なって、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 $R^4$ と $R^5$ は隣接する窒素原子とともに環を形成してもよい）で表わされる基などが用いられる。 $R^4$ または $R^5$ で示される置換されていてもよい炭化水素基および置換されていてもよい複素環基としては、それぞれ前記の $R^a$ または $R^b$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」と同様のものが用いられる。また、 $R^4$ と $R^5$ が隣接する窒素原子とともに形成する環としては、前記の $R^d$ と $R^e$ が隣接する窒素原子とともに形成する環と同様のものが用いられる。

【0045】本発明の化合物Aの5位の「スルフィニル基またはスルホニル基を介して結合する基」としては、式 $R^1-S(O)_n-$ で表わされる基が好ましい。 $R^1$ としては、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアミノ基などが用いられ、特に、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいアミノ基などが好ましい。 $n$ としては、1または2のいずれの場合も好ましいが、特に2の場合が好ましい。本発明の化合物Aの2位の置換基としては、例えば、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよい炭化水素オキシ基（例えば、 $-OR^a$ で表される基など）、置換されていてもよいアミノ基（例えば、 $-NR^aR^b$ など）、エス

テルされていてもよいカルボキシル基 ( $-\text{COOR}^a$ ) などが好ましい。本発明の化合物Aの4位の置換基としては、例えば、水素原子、シアノ基、アシル基 ( $-\text{COR}^a$ )、置換されていてもよいカルバモイル基 ( $-\text{CO}-\text{NR}^b\text{R}^7$ )、置換されていてもよいチオカルバモイル基 ( $-\text{CS}-\text{NR}^b\text{R}^7$ )、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいアミノ基 ( $-\text{NR}^a-\text{CO}-\text{OR}^b$  など)、エステル化されていてもよいカルボキシル基 ( $-\text{COOR}^a$ ) などが好ましい。特に、シアノ基、アシル基 ( $-\text{COR}^a$ )、置換されていてもよいカルバモイル基 ( $-\text{CO}-\text{NR}^b\text{R}^7$ )、置換されていてもよいチオカルバモイル基 ( $-\text{CS}-\text{NR}^b\text{R}^7$ )、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、エステル化されていてもよいカルボキシル基 ( $-\text{COOR}^a$ ) などが好ましい。

【0046】より具体的には、5位の置換基としては、式  $\text{R}^1-\text{S}(\text{O})_n-$  で表わされる基が好ましく、 $\text{R}^1$  としては、例えば、次の(1)~(9)などが好ましい。

- (1) (i) 5ないし6員の含硫黄複素環基、(ii)  $\text{C}_{1-12}$  アルキルもしくはシアノで置換されていてもよい5ないし6員の含酸素および窒素複素環基、(iii) カルボキシル、(iv)  $\text{C}_{6-14}$  アリールカルボニル、(v) シアノ、(vi)  $\text{C}_{1-12}$  アルキルでモノもしくはジ置換されていてもよいカルバモイルおよび(vii)  $\text{C}_{1-12}$  アルコキシカルボニルから選ばれる基で置換されていてもよい  $\text{C}_{1-19}$  アルキル基、
- (2) モノもしくはジ- $\text{C}_{1-12}$  アルキルアミノで置換されていてもよい  $\text{C}_{2-12}$  アルケニル基、
- (3)  $\text{C}_{2-12}$  アルキニル基、
- (4)  $\text{C}_{3-10}$  シクロアルキル基、
- (5) (i) ハロゲン原子、(ii)  $\text{C}_{1-12}$  アルコキシ、(iii) (a)  $\text{C}_{1-12}$  アルキルもしくは  $\text{C}_{3-10}$  シクロアルキルで置換されたカルバモイル、(b) ハロゲンで置換されていてもよい  $\text{C}_{6-14}$  アリールスルホニルまたは(c)  $\text{C}_{1-12}$  アルキルスルホニルを置換基として有していてもよいアミノ、(iv) ハロゲン原子で置換されていてもよい  $\text{C}_{1-12}$  アルキル、(v) ニトロおよび(vi) ヒドロキシルから選ばれる基で置換されていてもよい  $\text{C}_{6-14}$  アリール基、
- (6) (i) ハロゲン原子、(ii)  $\text{C}_{1-12}$  アルコキシ、(iii) (a)  $\text{C}_{1-12}$  アルキルで置換されていてもよい  $\text{C}_{6-14}$  アリールスルホニルまたは(b)  $\text{C}_{1-12}$  アルキルスルホニルを置換基として有していてもよいアミノおよび(iv) ニトロから選ばれる基で置換されていてもよい  $\text{C}_{7-19}$  アラルキル基、
- (7) 5ないし6員の含窒素または酸素複素環基、
- (8) (i) (a)  $\text{C}_{1-12}$  アルコキシカルボニル、(b) モノもしくはジ- $\text{C}_{1-12}$  アルキルアミノ、または(c) 5ないし6員含窒素複素環基を置換基として有していてもよい  $\text{C}_{1-12}$  アルキル、(ii) ハロゲン原子もしくは  $\text{C}_{1-12}$  アルコキシを

置換基として有していてもよい  $\text{C}_{7-19}$  アラルキル、(ii)  $\text{C}_{4-12}$  架橋環式炭化水素基、(iv)  $\text{C}_{6-14}$  アリールまたは(v)  $\text{C}_{3-10}$  シクロアルキルから選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基、

(9)  $\text{C}_{1-12}$  アルキルで置換されていてもよいチエノピリミジルヒドラジノ基

【0047】 $\text{R}^1$  としてより好ましくは、例えば、次の(1)~(9)などが好ましい。

- (1) (i) チエニル、(ii)  $\text{C}_{1-6}$  アルキルもしくはシアノで置換されていてもよいオキサゾリル、(iii) カルボキシル、(iv)  $\text{C}_{6-12}$  アリールカルボニル、(v) シアノ、(vi)  $\text{C}_{1-6}$  アルキルでモノもしくはジ置換されたカルバモイルおよび(vii)  $\text{C}_{1-6}$  アルコキシカルボニルから選ばれる基で置換されていてもよい  $\text{C}_{1-12}$  アルキル基、
- (2) モノもしくはジ- $\text{C}_{1-6}$  アルキルアミノで置換されていてもよい  $\text{C}_{2-6}$  アルケニル基、
- (3)  $\text{C}_{2-6}$  アルキニル基、
- (4)  $\text{C}_{3-8}$  シクロアルキル基、
- (5) (i) ハロゲン、(ii)  $\text{C}_{1-6}$  アルコキシ、(iii) (a)  $\text{C}_{1-6}$  アルキルもしくは  $\text{C}_{3-8}$  シクロアルキルで置換されたカルバモイル、(b) ハロゲンを有していてもよい  $\text{C}_{6-12}$  アリールスルホニル、または(c)  $\text{C}_{1-6}$  アルキルスルホニルを置換基として有していてもよいアミノ、(iv) ハロゲンで置換されていてもよい  $\text{C}_{1-6}$  アルキル、(v) ニトロおよび(vi) ヒドロキシルから選ばれる基で置換されていてもよい  $\text{C}_{6-12}$  アリール基、
- (6) (i) ハロゲン、(ii)  $\text{C}_{1-6}$  アルコキシ、(iii) (a)  $\text{C}_{1-6}$  アルキルで置換されていてもよい  $\text{C}_{6-12}$  アリールスルホニル、または(b)  $\text{C}_{1-6}$  アルキルスルホニルを置換基として有していてもよいアミノおよび(iv) ニトロから選ばれる基で置換されていてもよい  $\text{C}_{7-13}$  アラルキル基、
- (7) ピリミジル、ピペリジノ、モルホリノおよび1-ピペラジニルから選ばれる複素環基、
- (8) (i) (a)  $\text{C}_{1-6}$  アルコキシカルボニル、(b) モノもしくはジ- $\text{C}_{1-6}$  アルキルアミノ、または(c) ピリジンを置換基として有していてもよい  $\text{C}_{1-6}$  アルキル、(ii)  $\text{C}_{6-12}$  アリール、(iii) ハロゲンもしくは  $\text{C}_{1-6}$  アルコキシで置換されていてもよい  $\text{C}_{7-13}$  アラルキル、(iv) アダマンチルおよび(v)  $\text{C}_{3-8}$  シクロアルキルから選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基、または
- (9)  $\text{C}_{1-6}$  アルキルで置換されていてもよいチエノピリミジルヒドラジノ基。

【0048】 $\text{R}^1$  としてさらに好ましくは、例えば、

- (1) (i) 2-チエニルまたは(ii) カルボキシルで置換されていてもよい  $\text{C}_{1-6}$  アルキル基、
- (2) (i) ハロゲン、(ii)  $\text{C}_{1-6}$  アルコキシまたは(iii)  $\text{C}_{1-6}$  アルキルで置換されていてもよいカルバモイルアミノで置換されていてもよい  $\text{C}_{6-12}$  アリール基、
- (3) ニトロで置換されていてもよい  $\text{C}_{7-13}$  アラルキル基、



(4) (i)  $C_{1-6}$  アルキル、(ii)  $C_{6-12}$  アリールまたは (iii)  $C_{3-8}$  シクロアルキルで置換されていてもよいアミノ基、

(5) モルホリノ基などが好ましい。

【0049】  $n$  としては、1 または 2 のいずれでも好ましいが、特に 2 が好ましい。 $n$  が 1 の場合は、 $R^1$  としては、特に (1) シアノ基などで置換されていてもよい  $C_{1-12}$  アルキル基、(2)  $C_{2-12}$  アルキニル基、(3)  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、(4) (i) ハロゲン、(ii)  $C_{1-6}$  アルキルで置換されたカルバモイルを置換基として有していてもよいアミノ、(iii) ハロゲンで置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルから選ばれる基で置換されていてもよい  $C_{6-12}$  アリール基または (5) ピリジニルなどが好ましい。

【0050】 2 位の置換基としては、例えば、次の (1) ~ (13) などが好ましい。

(1) 水素原子

(2) ハロゲン原子

(3) (i)  $C_{7-19}$  アラルキルもしくは  $C_{1-12}$  アルキルを置換基として有していてもよいアミノ、(ii)  $C_{6-14}$  アリールを置換基として有していてもよい、2 個の窒素原子を含有する 5 ないし 6 員の飽和複素環基、(iii) フタルイミド、(iv)  $C_{1-12}$  アルキルで置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリールスルホニル、(v)  $C_{1-12}$  アルカノイルでアシル化されていてもよいヒドロキシ、(vi) 窒素原子または/および酸素原子を含有する 5 ないし 6 員の飽和複素環基、(vii) ハロゲン、(viii)  $C_{1-12}$  アルコキシカルボニルおよび (ix)  $C_{1-6}$  アルキルもしくはシアノを置換基として有していてもよい窒素原子または/および酸素原子を含有する 5 ないし 6 員の不飽和複素環基から選ばれる基で置換されていてもよい  $C_{1-12}$  アルキル基

(4)  $C_{6-14}$  アリールで置換されていてもよい  $C_{2-12}$  アルケニル基

(5)  $C_{1-12}$  アルコキシで置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリール基

(6) (i) アミノ、(ii) ニトロ、(iii)  $C_{1-12}$  アルコキシもしくは (iv) ハロゲンを置換基として有していてもよい  $C_{7-19}$  アラルキル基

(7)  $C_{3-10}$  シクロアルキル基

(8)  $C_{3-10}$  シクロアルキル- $C_{1-12}$  アルキル基

(9)  $C_{4-12}$  架橋環式炭化水素基

(10) 窒素原子または/および酸素原子を含有する 5 ないし 6 員の不飽和複素環基

(11)  $C_{1-12}$  アルコキシ基

(12) (i) (a)  $C_{1-12}$  アルコキシカルボニルもしくは (b) 5 ないし 6 員の含窒素複素環基を置換基として有していてもよい  $C_{1-12}$  アルキルおよび (ii)  $C_{7-19}$  アラルキルから選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基

(13)  $C_{1-12}$  アルコキシカルボニル基

【0051】 さらに好ましくは、例えば、次の (1) ~ (1

3) などが用いられる。

(1) 水素原子

(2) ハロゲン原子

(3) (i)  $C_{7-13}$  アラルキルもしくは  $C_{1-6}$  アルキルを置換基として有していてもよいアミノ、(ii)  $C_{6-12}$  アリールで置換されている 1-ピペラジニル、(iii) フタルイミド、(iv)  $C_{1-6}$  アルキルを有していてもよい  $C_{6-12}$  アリールスルホニル、(v)  $C_{1-6}$  アルカノイルでアシル化されていてもよいヒドロキシ、(vi) モルホリノ、(vii) ピペリジノ、(viii) ハロゲン、(ix)  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニルおよび (x)  $C_{1-6}$  アルキルもしくはシアノを置換基として有していてもよいオキサゾリルから選ばれる基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基

(4)  $C_{6-12}$  アリールで置換されていてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基

(5)  $C_{1-6}$  アルコキシで置換されていてもよい  $C_{6-12}$  アリール基

(6) (i) アミノ、(ii) ニトロ、(iii)  $C_{1-6}$  アルコキシまたは (iv) ハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_{7-13}$  アラルキル基

(7)  $C_{3-8}$  シクロアルキル基

(8)  $C_{3-8}$  シクロアルキル- $C_{1-6}$  アルキル基

(9) アダマンチル基

(10) オキサジアゾリル基

(11)  $C_{1-6}$  アルコキシ基

(12) (i)  $C_{1-12}$  アルコキシカルボニルもしくはピリジルを置換基として有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基および (ii)  $C_{7-13}$  アラルキル基から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基

(13)  $C_{1-12}$  アルコキシカルボニル基

【0052】 より好ましくは、(1) 水素原子、(2)  $C_{1-6}$  アルキルもしくは  $C_{7-13}$  アラルキルを置換基として有していてもよいアミノで置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、(3)  $C_{3-6}$  シクロアルキル基、(4)  $C_{1-6}$  アルコキシで置換されていてもよい  $C_{6-12}$  アリール基、または (5) (i) ハロゲン原子もしくは (ii)  $C_{1-6}$  アルコキシで置換されていてもよい  $C_{7-13}$  アラルキル基が用いられる。

【0053】 5 位がスルフィニル基を介して結合する基である場合は、2 位の置換基としては、(1)  $C_{1-12}$  アルカノイルでアシル化されていてもよいヒドロキシ (例えば、アセトキシなど) で置換されていてもよい  $C_{1-12}$  アルキル基、(2)  $C_{6-14}$  アリールで置換されていてもよい  $C_{2-12}$  アルケニル基、(3)  $C_{1-12}$  アルコキシで置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリール基、(4)  $C_{7-19}$  アラルキル基、(5)  $C_{3-10}$  シクロアルキル基、(6) 窒素原子または/および酸素原子を含有する 5 ないし 6 員の飽和複素環基 (例えば、オキサジアゾリルなど) が好ましい。

【0054】 4 位の置換基としては、例えば、次の (1) ~ (11) などが好ましい。

(1) シアノ基

- (2)  $C_{1-12}$ アルカノイル基  
 (3) 5ないし6員の含窒素複素環基で置換されていてもよい $C_{1-12}$ アルキル、 $C_{1-12}$ アルカノイルまたは $C_{7-19}$ アラルキルを置換基として有していてもよいカルバモイル基  
 (4)  $C_{6-14}$ アリールを置換基として有していてもよい、5ないし6員の含窒素飽和複素環基—カルボニル基  
 (5)  $C_{1-12}$ アルキルまたは $C_{7-19}$ アラルキルを置換基として有していてもよいチオカルバモイル基  
 (6) 5ないし6員の含窒素飽和複素環基—チオカルボニル基  
 (7) (i)  $C_{6-14}$ アリールカルボニルでアシル化されていてもよいヒドロキシ、(ii)ハロゲン、(iii)カルボキシル、(iv)シアノ、(v) 5ないし6員の含窒素複素環基で置換されていてもよい $C_{1-12}$ アルキルもしくは $C_{7-19}$ アラルキルを置換基として有していてもよいアミノ、(vi)  $C_{6-14}$ アリールを置換基として有していてもよい、2個の窒素原子を含有する5ないし6員の飽和複素環基、(vii) フタルイミド、(viii)  $C_{1-12}$ アルキルを有していてもよい $C_{6-14}$ アリールスルホニル及び(ix)ハロゲンで置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリールオキシから選ばれる基で置換されていてもよい $C_{1-12}$ アルキル基  
 (8) ハロゲンまたはヒドロキシで置換されていてもよい $C_{7-19}$ アラルキル基  
 (9)  $C_{1-12}$ アルコキシカルボニルもしくは $C_{6-14}$ アリールを置換基として有していてもよい、5ないし6員の含窒素および硫黄複素環基  
 (10)  $C_{1-12}$ アルコキシカルボニルで置換されていてもよいアミノ基  
 (11) カルボキシル基  
 (12)  $C_{1-12}$ アルコキシカルボニル基  
 【0055】さらに好ましくは、例えば、次の(1)~(12)などが用いられる。  
 (1) シアノ基  
 (2)  $C_{1-6}$ アルカノイル基  
 (3) (i) ピリジルで置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、(ii)  $C_{3-17}$ アラルキルおよび(iii)  $C_{1-6}$ アルカノイルを置換基として有していてもよいカルバモイル基  
 (4) ビペリジノカルボニル基  
 (5)  $C_{6-12}$ アリールで置換されている1-ビペラジニルカルボニル基  
 (6) (i)  $C_{1-6}$ アルキルおよび(ii)  $C_{3-17}$ アラルキルを置換基として有していてもよいチオカルバモイル基  
 (7) ビペリジノチオカルボニル基  
 (8) (i)  $C_{6-12}$ アリールでアシル化されていてもよいヒドロキシ、(ii)ハロゲン、(iii)カルボキシル、(iv)シアノ、(v)ピリジルで置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルもしくは $C_{7-13}$ アラルキルを置換基として有していてもよいアミノ、(vi)  $C_{6-12}$ アリールで置換されている1-ビペラジニル、(vii)フタルイミド、(viii)  $C_{1-6}$ アルキル

ルを有していてもよい $C_{6-12}$ アリールスルホニル、(ix)ハロゲンで置換されていてもよい $C_{6-12}$ アリールオキシから選ばれる基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基

(9) ハロゲンまたはヒドロキシで置換されていてもよい $C_{7-13}$ アラルキル基、

(10)  $C_{1-6}$ アルコキシカルボニルもしくは $C_{6-12}$ アリールを置換基として有していてもよいチアゾリル基

(11)  $C_{1-6}$ アルコキシカルボニルで置換されていてもよいアミノ基

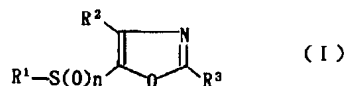
(12) カルボキシル基

(13)  $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基

【0056】より好ましくは、シアノ基、チオカルバモイル基、カルバモイル基、ハロゲンで置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基が用いられ、特にシアノ基またはチオカルバモイル基が好ましい。5位がスルフィニル基を介して結合する基である場合は、4位の置換基としては、特にシアノ基、ハロゲン原子など置換されていてもよい $C_{1-12}$ アルキル基、チオカルバモイル基などが好ましく、なかでもシアノ基などが特に好ましい。なお、本発明の化合物Aは、①2位が4-メトキシフェニル基または4-メトキシフェニルエチニル基で5位がノナフルオロブチルスルホニル基である化合物、②2位がフェニル基で5位が(2-フェニル-5-チアゾリル)スルホニル基である化合物および③2位が3-[5-(2,3-エポキシ-5-ヒドロキシ-4-メチルヘキシル)-2-メチル-1-(E)-アプロペニル基で5位が4-メチルフェニルスルホニル基である化合物は含まれず、本発明の化合物Aは新規化合物である。

【0057】本発明に用いられる化合物Aは、例えば、式

【化26】



〔式中、 $R^1$ は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアミノ基を、 $n$ は1または2を、 $R^2$ は水素原子、シアノ基、アシル基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいアミノ基またはエステル化されていてもよいカルボキシル基を、 $R^3$ は水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよい炭化水素オキシ基、置換されていてもよいアミノ基、エステル化されていてもよいカルボキシル基または $-S(O)m-R$  ( $R$ は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を、 $m$ は0、1または2を

示す)で表わされる基を示す)で表わされる化合物  
(I) (ただし、 $R^2$ が水素原子で、 $n$ が2で、① $R^3$ が4-メトキシフェニル基または4-メトキシフェニルエチニル基で $R^1$ がノナフルオロブチル基である化合物、② $R^3$ がフェニル基で $R^1$ が5-(2-フェニルチアゾリル)基である化合物および③ $R^3$ が3-[5-(2,3-エポキシ-5-ヒドロキシ-4-メチルヘキシル)-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロピラン-2-イル]-2-メチル-1-(E)-プロペニル基で $R^1$ が4-メチルフェニル基である化合物を除く)などが好ましい。

【0058】上記の式(I)中、 $R^1$ で示される置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基および置換されていてもよいアミノ基は前記したとおりである。 $R^3$ で示される置換されていてもよいアミノ基としては、例えば、式- $NR^4R^5$ 〔式中、 $R^4$ および $R^5$ はそれぞれ同一または異なって水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 $R^4$ と $R^5$ は隣接する窒素原子とともに環を形成してもよい〕で表わされる基などが用いられる。 $R^2$ で示されるアシル基としては、例えば、有機カルボン酸から誘導されるアシル基などが用いられ、炭素数1~19のもの( $C_{1-19}$ アルカノイル)などが好ましい。具体的には、ホルミル、アセチル、エチルカルボニル、プロピルカルボニルなどが用いられ、炭素数1~12のもの( $C_{1-12}$ アルカノイル)などが好ましく、炭素数1~6のもの( $C_{1-6}$ アルカノイル基)などが特に好ましい。 $R^2$ で示される置換されていてもよいカルバモイル基としては、例えば、式- $CONR^6R^7$ 〔式中、 $R^6$ および $R^7$ はそれぞれ同一または異なって水素原子、アシル基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 $R^6$ と $R^7$ は隣接する窒素原子とともに環を形成してもよい〕で表わされる基などが用いられる。

【0059】 $R^2$ で示される置換されていてもよいチオカルバモイル基としては、例えば、式- $CS-NR^6R^7$ 〔式中、 $R^6$ および $R^7$ はそれぞれ同一または異なって水素原子、アシル基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 $R^6$ と $R^7$ は隣接する窒素原子とともに環を形成してもよい〕で表わされる基などが用いられる。 $R^2$ または $R^3$ で示されるエステル化されていてもよいカルボキシル基としては、例えば、式- $COOR^{10}$ 〔式中、 $R^{10}$ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す)で表わされる基などが用いられる。 $R^2$ で示される置換されていてもよいアミノ基の置換基としては、例えば、 $C_{1-12}$ アルコキシカルボニル(好ましくは、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル)基などが用いられ、なかでも例えば、ブトキシカルボニルなどが好ましい。 $R^3$ で示されるハロゲン原子としては、例えば、フ

ッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが用いられる。置換されていてもよい炭化水素オキシ基としては、式- $OR^{11}$ ( $R^{11}$ は置換されていてもよい炭化水素基を示す)で表わされる基などが用いられる。 $R$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{10}$ または $R^{11}$ で表わされる「置換されていてもよい炭化水素基」としては、前記した $R^1$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」と同様のものが用いられる。

【0060】 $R$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ または $R^{10}$ で表わされる「置換されていてもよい複素環基」としては、前記した $R^1$ で示される「置換されていてもよい複素環基」と同様のものが用いられる。 $R^4$ と $R^5$ または $R^6$ と $R^7$ がそれぞれ隣接する窒素原子とともに形成する環としては、前記した $R^4$ と $R^6$ が隣接する窒素原子とともに形成する環と同様のものが用いられる。 $R^6$ または $R^7$ で示されるアシル基としては、前記した $R^2$ で示されるアシル基と同様のものが用いられる。 $R^3$ で示される-S(O) $m$ - $R$ としては、例えば、 $C_{1-12}$ アルキルチオ基(例えば、メチルチオ、エチルチオなど)、 $C_{6-14}$ アリールチオ基(例えば、フェニルチオなど)、 $C_{6-14}$ アリール- $C_{1-6}$ アルキルチオ基(例えば、ベンジルチオなど)、 $C_{1-12}$ アルキルスルフィニル基(例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニルなど)、 $C_{6-14}$ アリールスルフィニル基(例えば、フェニルスルフィニルなど)、 $C_{6-14}$ アリール- $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基(例えば、ベンジルスルフィニルなど)、 $C_{1-12}$ アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニルなど)、 $C_{6-14}$ アリールスルホニル基(例えば、フェニルスルホニルなど)、 $C_{6-14}$ アリール- $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基(例えば、ベンジルスルホニルなど)などが用いられる。

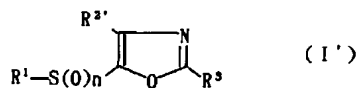
【0061】上記の式(I)において、 $R^1$ の好ましい例としては、前記の5位の置換基の式 $R^1-S(O)n$ で表される基における $R^1$ の好ましい例と同様のものが上げられる。 $R^2$ の好ましい例としては、前記の4位の置換基と同様のものが用いられる。 $R^3$ の好ましい例としては、前記の2位の置換基と同様のものが用いられる。本発明の化合物(I)としては、上記した $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ を任意に組み合わせた化合物全てが好ましい。

【0062】なお、本発明の化合物(I)は、 $R^2$ が水素原子で、 $n$ が2で、① $R^3$ が4-メトキシフェニル基または4-メトキシフェニルエチニル基で $R^1$ がノナフルオロブチル基である化合物、② $R^3$ がフェニル基で $R^1$ が4-(2-フェニルチアゾリル)基である化合物および③ $R^3$ が3-[5-(2,3-エポキシ-5-ヒドロキシ-4-メチルヘキシル)-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロピラン-2-イル]-2-メチル-1-(E)-プロペニル基で $R^1$ が4-メチルフェニル基である化合物は含まず、本発明の化合物(I)は新規化

物である。本発明に用いられる化合物Bは、5位にスルフィニル基(—S(O)—)を介する基またはスルホニル基(—SO<sub>2</sub>—)を介して結合する基を有するオキサゾール誘導体である。オキサゾール環の2位は無置換であってもよいが、特定の置換基、例えばハロゲン原子または炭素原子、窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を介する基で置換されていてもよい。オキサゾール環の4位は無置換であってもよいが、特定の置換基、例えばハロゲン原子または炭素原子、窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を介する基で置換されていてもよい。オキサゾール環の5位の置換基であるスルフィニル基またはスルホニル基を介して結合する基としては、前記の化合物Aにおけるオキサゾール環の5位の置換基であるスルフィニル基またはスルホニル基を介して結合する基と同様のものが用いられる。

【0063】オキサゾール環の2位または4位のハロゲン原子および炭素原子、窒素原子、酸素原子ならびに硫黄原子を介する基としては、それぞれ前記の化合物Aにおける2位または4位のハロゲン原子および炭素原子、窒素原子、酸素原子ならびに硫黄原子を介する基と同様のものが用いられる。本発明に用いられる化合物Bには、前記の化合物Aにおいて除かれていた4位が水素原子で、①2位が4-メトキシフェニル基または4-メトキシフェニルエチル基で5位がノナフルオロブチルスルホニル基である化合物、②2位がフェニル基で5位が(2-フェニル-5-チアゾリル)スルホニル基である化合物および③2位が3-〔5-(2,3-エポキシ-5-ヒドロキシ-4-メチルヘキシル)-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロピラン-2-イル〕-2-メチル-1-(E)-アプロベニル基で5位が4-メチルフェニルスルホニル基である化合物も含まれている。

【0064】化合物Bとしては、例えば、式【化27】



〔式中、R<sup>1</sup>は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアミノ基を、nは1または2を、R<sup>2</sup>'は水素原子、シアノ基、アシル基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいアミノ基またはエステル化されていてもよいカルボキシル基を、R<sup>3</sup>は水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよい炭化水素オキシ基、置換されていてもよいアミノ基、エステル化されていてもよいカルボキシル基または—S(O)<sub>m</sub>—R(Rは置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を、mは0、1または2を

示す)で表わされる基を示す〕で表わされる化合物などが好ましい。上記式(I')におけるR<sup>1</sup>およびR<sup>3</sup>は前記と同意義を示し、R<sup>2</sup>'は前記したR<sup>2</sup>と同意義を示す。

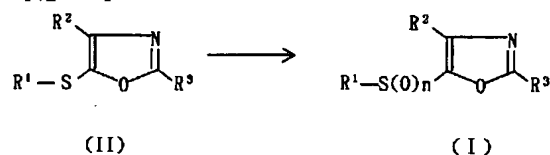
【0065】本発明の化合物において、その置換基に酸性基(例、カルボキシル基、フェノール性水酸基、スルホ基等)あるいは塩基性基(例、アミノ基等)を有する場合は、適当な塩基あるいは酸と塩を形成することができるが、これらの塩も本発明の化合物に含まれる。塩の種類としては、薬理学的に許容される塩が好ましく、例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性あるいは酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。無機塩基との塩としては、例えばアルカリ金属塩(例、ナトリウム塩、カリウム塩等)、アルカリ土類金属塩(例、カルシウム塩、マグネシウム塩等)あるいはアンモニウム塩などが挙げられる。有機塩基との塩としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミンなどとの塩が挙げられる。無機酸との塩としては、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、硝酸などとの塩が挙げられる。有機酸との塩としては、例えば、ギ酸、酢酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、クエン酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩としては、例えば、アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩としては、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

【0066】

【発明の実施の形態】本発明の化合物Aは、後述する本発明の化合物(I)の製造法に準じて製造することができる。本発明の化合物(I)は、例えば、以下の(1)~(4)の方法で製造することができる。

(1)

【化28】



〔式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびnは前記と同意義を示す。〕

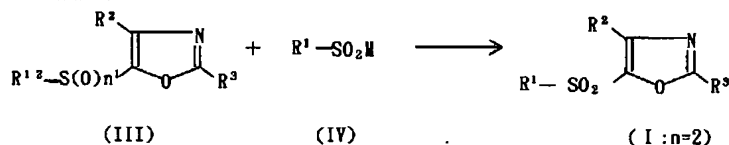
【0067】本法はオキサゾール誘導体(II)を酸化して本発明の化合物(I)を製造する方法である。より詳しくは、誘導体(II)を溶媒に溶解したのち、酸化剤を反応させて化合物(I)を製造する方法である。酸化剤としては、例えば、メタクロロ過安息香酸、過酸化水素、過酢酸、ト-ブチルヒドロペルオキシド、ペルオキシ硫酸カリウム、過マンガン酸カリウム、過ホウ素酸ナ

トリウム、過ヨウ素酸ナトリウム、次亜塩素酸ナトリウム、ハロゲンなどが用いられる。酸化剤の量は、化合物(II) 1モルに対して通常1~3モル程度である。特に、 $n=1$ の時は通常1~1.5モル程度、好ましくは1~1.2モル程度を、 $n=2$ の時は通常2~3モル程度、好ましくは2~2.5モル程度使用する。反応溶媒としては、酸化剤と反応しなければ特に制限はなく、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ペンタン、ヘキサン、石油エーテルなどの脂肪族炭化水素類、メタノール、エタノール、i-プロパノール、t-ブタノールなどのアルコール類、酢酸、トリフルオロ酢酸などのカルボン酸類、ジエチルエーテル、テ

トラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、水またはこれらの混合溶媒などが用いられる。本酸化反応では、触媒として、例えば、五酸化バナジウム、ベンゼンセレニン酸、酸化ルテニウム、酸化オスミウムなどを用いてもよい。該反応は、冷却下、室温下または加熱下に行うが、室温から加熱下で行うのが普通である。反応時間は通常約1~20時間、好ましくは約1~10時間である。反応後は公知の手段、例えば、溶媒抽出、蒸留、カラムクロマトグラフィー、再結晶などによって目的物を高純度で反応溶液から単離・精製できる。

【0068】(2)

【化29】



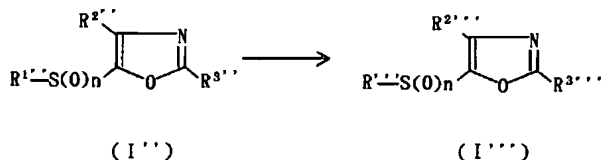
〔式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ および $n$ は上記と同意義を、 $\text{R}^{12}$ は低級アルキル基またはフェニル基を、 $n^1$ は0、1または2を、Mはアルカリ金属を示す。〕

【0069】上記式中、Mで示されるアルカリ金属としては、例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム、セシウムなどが用いられる。 $\text{R}^{12}$ で示される低級アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、プロピルなどのC<sub>1-6</sub>アルキル基などが用いられる。本法は、溶媒中でオキサゾール誘導体(III)にスルフィン酸塩(IV)を反応させて、本発明の化合物(I)のうち $n=2$ の化合物を製造する方法である。反応溶媒としては、極性溶媒が好ましく、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭

化水素類、メタノール、エタノール、i-プロパノール、t-ブタノールなどのアルコール類、アセトン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホルアミド、水またはこれらの混合溶媒などが用いられる。該反応は、冷却下、室温下または加熱下に行い、反応時間は通常約1~20時間、好ましくは約1~10時間である。反応後は公知の手段、たとえば溶媒抽出、蒸留、カラムクロマトグラフィー、再結晶などによって目的物を高純度で反応溶液から単離・精製できる。

【0070】(3)

【化30】

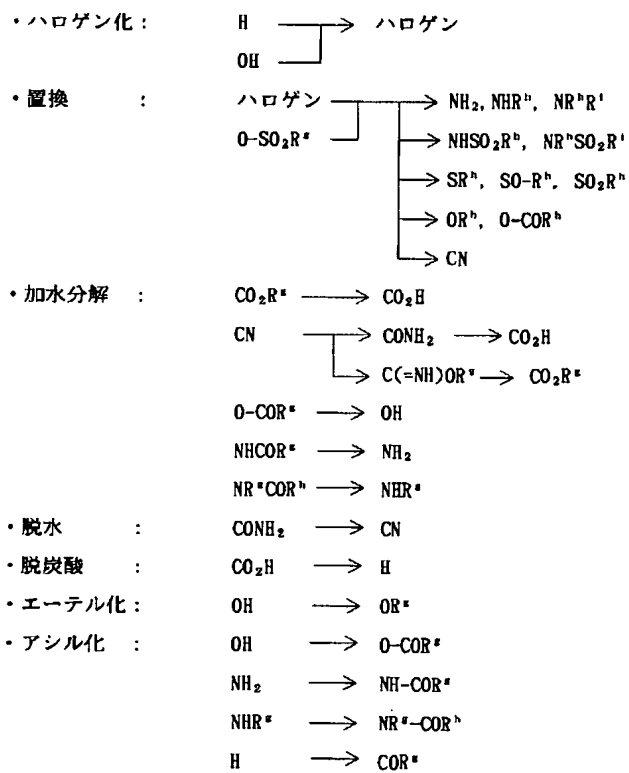


〔式中、 $\text{R}^{1''}$ 、 $\text{R}^{2''}$ および $\text{R}^{3''}$ は上記の $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ および $\text{R}^3$ と同意義を示す。 $\text{R}^{1'''}$ 、 $\text{R}^{2'''}$ および $\text{R}^{3'''}$ は上記の $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ および $\text{R}^3$ と同意義を示す。 $\text{R}^{1''}$ と $\text{R}^{1'''}$ 、 $\text{R}^{2''}$ と $\text{R}^{2'''}$ または $\text{R}^{3''}$ と $\text{R}^{3'''}$ は同一でもよいが、3組のうち少なくとも1組は同一ではない。〕  
本法はオキサゾール誘導体(I'')の $\text{R}^{1''}$ 、 $\text{R}^{2''}$ または $\text{R}^{3''}$ のうち1~3個に置換基を導入するか、または官能

基変換することによる化合物(I''')を製造する方法である。置換基の導入反応や官能基変換反応は、慣用の方法を適用して行うことができる。慣用の方法としては、例えば、以下に示す反応を代表的な例として挙げることができる。

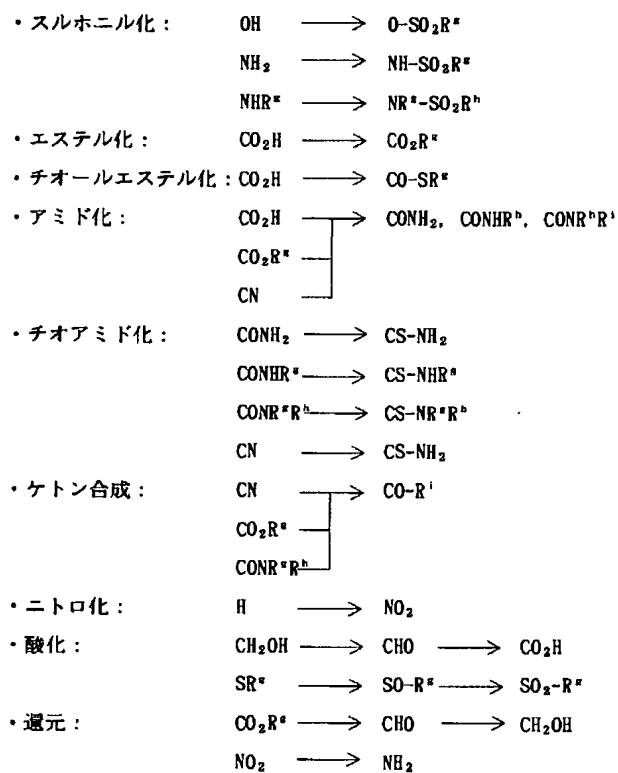
【0071】

【表1】



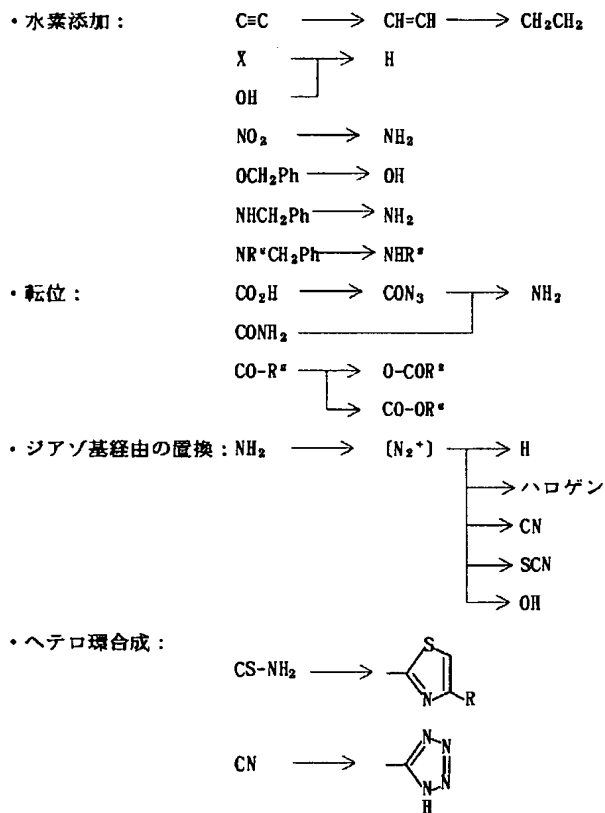
【0072】

【表2】



【0073】

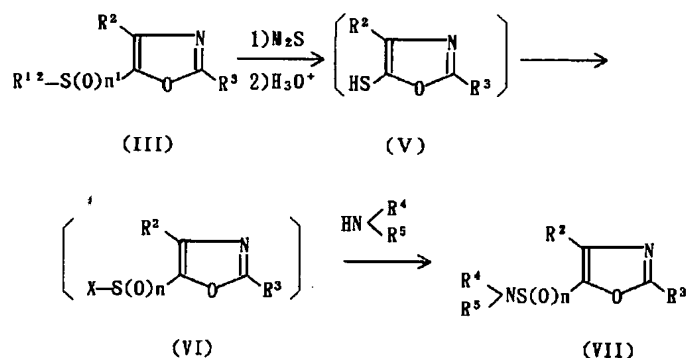
【表3】



ここで、 $\text{R}^a$ 、 $\text{R}^b$ および $\text{R}^i$ は同一または異なり、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す。

【0074】(4)

【化31】



〔式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^{12}$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $n$ および $M$ は上記と同意義を、 $X$ は脱離基を示す。〕

上記式中、 $X$ としては塩素、臭素、ヨウ素などのハロゲン原子や $p$ -トルエンスルホニルオキシ、メタンスルホニルオキシなどが用いられ、なかでもハロゲン原子が好ましく、塩素原子がさらに好ましい。

【0075】本法は、本発明の化合物(I)のうち、 $\text{R}^1$ が置換していてもよいアミノ基( $-\text{NR}^4\text{R}^5$ )である化合物(VII)の製造法である。より詳しくは、化合物(III)を硫化ナトリウム、硫化カリウムなどの $\text{M}_2\text{S}$ と

反応させたのち、酸で処理してチオール中間体(V)とし、次いで、公知の方法(Chem. Lett. 1992年, 1483頁)に準じて、中間体(VI)に変換し、次いで、塩基存在下1級および2級アミンと反応させて化合物(VII)を製造する方法である。このとき、中間体(V)および(VI)は単離・精製して純品を得ることが可能であるが、特に精製しなくとも差し支えない。化合物(III)から化合物(V)への工程中、 $\text{M}_2\text{S}$ との反応における反応溶媒としては、極性溶媒が好ましく、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジク



ロクロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、i-プロパノールなどのアルコール類、アセトン、アセトニトリル、水またはこれらの混合溶媒などが用いられる。該反応は、冷却下、室温下または加熱下に行い、反応時間は通常約1~20時間、好ましくは約1~10時間である。次に酸処理工程において用いられる酸は特に制限はないが、一般には、塩酸、硫酸、硝酸、酢酸などの水溶液が用いられる。

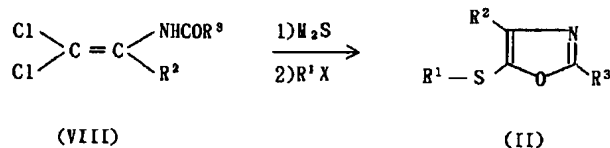
【0076】なお、化合物(III)から化合物(V)への工程は、 $M_2S$ のかわりに水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのMSHを用いてもよい。この場合の反応条件は $M_2S$ のときと同様であるが、酸処理工程は不要である。化合物(V)から化合物(VI)への工程は、上記のようにスルフリルクロリドと硝酸塩を用いる公知の方法に準じて行うことができる。化合物(VI)から化合物(VII)への工程において用いられる塩基は、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、トリエチルアミン、ピリジン、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム t-ブトキシド、水素化ナトリウム、ナトリウムアミドなどが用いられる。反応溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレ

ンなどの芳香族炭化水素類、ペンタン、ヘキサン、石油エーテルなどの脂肪族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドまたはこれらの混合溶媒などが用いられる。該反応は、冷却下、室温下または加熱下に行い、反応時間は通常約1~20時間、好ましくは約1~10時間である。反応後は公知の手段、たとえば溶媒抽出、蒸留、カラムクロマトグラフィー、再結晶などによって目的物を高純度で反応溶液から分離・精製できる。

【0077】製造法(1)の原料化合物(II)は、公知の方法もしくはそれに準じた方法で製造することができる。公知の方法としては、2-アミノ-3,3-ジクロロアクリロニトリルを出発原料として、3,3-ビス(置換メルカプト)誘導体に変換し、次いで銀塩により環化させて製造する方法〔松村ら, Chem. Pharm. Bull. 24巻, 912頁(1976), 同, 948頁〕および5-メルカプトオキサゾールをS-アルキル化する方法〔T. K. Vinogradovaら, Zh. Org. Khim. 18巻, 1864頁(1982)〕がある。

【0078】また、次式に示す工程により、原料化合物(II)を得ることもできる。

【化32】



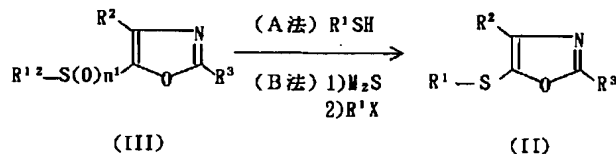
〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ およびMは上記と同意義を、Xは脱離基を示す。〕

【0079】上記式中、 $R^2$ としては、例えば、シアノ、アルキルオキシカルボニル、カルバモイルなどの電子吸引性基が好ましい。Xとしては、塩素、臭素、ヨウ素などのハロゲン原子やp-トルエンスルホニルオキシ、メタンスルホニルオキシなどが好ましい。本法は、松村らの方法〔Chem. Pharm. Bull. 24巻, 912頁(1976)〕もしくはそれに準じた方法で得られる化合物(VII)を溶媒中で硫化ナトリウム、硫化カリウムなどの $M_2S$ と反応させたのち、 $R_3X$ で処理することにより、化合物(II)を得る方法である。反応溶媒としては、極性

溶媒が好ましく、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、i-プロパノール、t-ブタノールなどのアルコール類、アセトン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホルアミド、水またはこれらの混合溶媒などが用いられる。該反応は、冷却下、室温下または加熱下に行い、反応時間は通常約1~20時間、好ましくは約1~10時間である。

【0080】さらに、次式に示す工程により、原料化合物(II)を得ることができる。

【化33】



〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{12}$ 、 $n^1$ 、MおよびXは上記と同意義を示す。〕

【0081】すなわち、化合物(III)を、溶媒中、塩基存在下、チオールと反応(A法)させるか、または硫

化ナトリウム、硫化カリウムなどの $M_2S$ と反応させたのち、 $R_3X$ で処理する(B法)ことにより、化合物(I I)を得る方法である。A法、B法ともに反応溶媒は、極性溶媒が好ましく、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、i-プロパノール、n-ブタノールなどのアルコール類、アセトン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホルアミド、水またはこれらの混合溶媒などが用いられる。冷却下、室温下または加熱下に行い、反応時間は通常約1~20時間、好ましくは1~10時間である。A法における塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、トリエチルアミン、ピリジン、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム t-ブトキシド、水素化ナトリウム、ナトリウムアミドなどが用いられる。また、事前にチオールを塩基で処理して、チオールアニオン( $RS^-$ )として、化合物(III)に反応させてもよい。

【0082】こうして得られた化合物(II)は、その置換基 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ のうち1~3個に、化合物

(I)の製造法(3)で示したものと同様の方法で置換基を導入するか、または官能基変換することにより、異なる置換基の化合物に変換できる。製造法(2)、

(4)の原料化合物(III)のうち、 $n^1=0$ のものは上記の化合物(II)に含まれ、 $n^1=1$ および2の化合物は化合物(I)に含まれるので、それぞれ上記の製造法に準じて製造できる。製造法(3)の原料化合物

(I')は製造法(1)または(2)により製造することができる。以上のようにして、本発明のオキサゾール誘導体(I)を製造することができる。

【0083】式(I)中、望ましい化合物をさらに具体的に示せば次の通りである。 $R^1$ が、

- ①(1)(a)  $C_{3-8}$ シクロアルキル、(b)ハロゲン、(c)シアノ、(d)ヒドロキシル、(e)  $C_{1-12}$ アルコキシ、(f)カルボキシル、(g)  $C_{1-12}$ アルコキシカルボニル、(h)ニトロ、(i)アミノ、(j)カルバモイルまたは(k)  $C_{1-12}$ アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{1-12}$ アルキル、  
 (2)(a)  $C_{3-8}$ シクロアルキル、(b)ハロゲン、(c)シアノ、(d)ヒドロキシル、(e)  $C_{1-12}$ アルコキシ、(f)カルボキシル、(g)  $C_{1-12}$ アルコキシカルボニル、(h)ニトロ、(i)アミノ、(j)カルバモイルまたは(k)  $C_{1-12}$ アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{3-8}$ シクロアルキル、  
 (3)ハロゲン、  
 (4)シアノ、  
 (5)(a)  $C_{1-12}$ アルカノイル、(b)  $C_{6-14}$ アリールカルボニルまたは(c)  $C_{7-19}$ アラルキルカルボニルでアシル化されていてもよいヒドロキシル、

- (6)  $C_{1-12}$ アルコキシ、  
 (7)(a)  $C_{1-6}$ アルキル、(b)  $C_{3-8}$ シクロアルキル、(c)ハロゲン、(d)シアノ、(e)ヒドロキシル、(f)  $C_{1-6}$ アルコキシ、(g)カルボキシル、(h)  $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、(i)ニトロ、(j)アミノ、(k)カルバモイルまたは(l)  $C_{1-6}$ アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{6-14}$ アリールオキシ、  
 (8)カルボキシル、  
 (9)  $C_{1-12}$ アルコキシカルボニル、  
 (10)ニトロ、  
 (11)  $C_{1-12}$ アルキルで置換されていてもよいカルバモイル、  
 (12)  $C_{1-12}$ アルカノイル、  
 (13)(a)  $C_{1-6}$ アルキル、(b)  $C_{3-8}$ シクロアルキル、(c)ハロゲン、(d)シアノ、(e)ヒドロキシル、(f)  $C_{1-6}$ アルコキシ、(g)カルボキシル、(h)  $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、(i)ニトロ、(j)アミノ、(k)カルバモイルまたは(l)  $C_{1-6}$ アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{6-14}$ アリール、  
 (14)(a)  $C_{1-6}$ アルキル、(b)  $C_{3-8}$ シクロアルキル、(c)ハロゲン、(d)シアノ、(e)ヒドロキシル、(f)  $C_{1-6}$ アルコキシ、(g)カルボキシル、(h)  $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、(i)ニトロ、(j)アミノ、(k)カルバモイルまたは(l)  $C_{1-6}$ アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{6-14}$ アリールカルボニル、  
 (15)(a)  $C_{1-6}$ アルキル、(b)  $C_{3-8}$ シクロアルキル、(c)ハロゲン、(d)シアノ、(e)ヒドロキシル、(f)  $C_{1-6}$ アルコキシ、(g)カルボキシル、(h)  $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、(i)ニトロ、(j)アミノ、(k)カルバモイルまたは(l)  $C_{1-6}$ アルカノイルで置換されていてもよい、窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子などから選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含む3ないし8員の複素環基、または6~8員の炭素環もしくは複素環基との縮合環基、  
 【0084】(16)  $-NR^dR^e$  [ $R^d$ および $R^e$ は同一または異なって  
 (A)水素原子、  
 (B)(a)(i)  $C_{3-8}$ シクロアルキル、(ii)ハロゲン、(iii)シアノ、(iv)ヒドロキシル、(v)  $C_{1-4}$ アルコキシ、(vi)カルボキシル、(vii)  $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、(viii)ニトロ、(ix)アミノ、(x)カルバモイルまたは(xi)  $C_{1-4}$ アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{1-4}$ アルキル、(b)(i)  $C_{3-8}$ シクロアルキル、(ii)ハロゲン、(iii)シアノ、(iv)ヒドロキシル、(v)  $C_{1-4}$ アルコキシ、(vi)カルボキシル、(vii)  $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、(viii)ニトロ、(ix)アミノ、(x)カルバモイルまたは(xi)  $C_{1-4}$ アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{3-8}$ シクロアルキル、(c)ハロゲン、(d)シアノ、(e)ヒドロキシル、(f)  $C_{1-4}$ アルコキシ、(g)カルボキシル、(h)  $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、(i)ニトロ、(j)  $C_{1-4}$ ア

ルキルアミノ、(k)カルバモイル、(l) $C_{1-4}$ アルカノイル、(m)(i) $C_{1-4}$ アルキル、(ii) $C_{3-8}$ シクロアルキル、(iii)ハロゲン、(iv)シアノ、(v)ヒドロキシル、(vi) $C_{1-4}$ アルコキシ、(vii)カルボキシル、(viii) $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、(ix)ニトロ、(x)アミノ、(xi)カルバモイルまたは(xii) $C_{1-4}$ アルカノイルで置換されていてもよい $C_{6-12}$ アリールおよび(n)2-ピリジルから選ばれる基で置換されていてもよい $C_{1-19}$ 炭化水素基、(C)(a)(i) $C_{3-8}$ シクロアルキル、(ii)ハロゲン、(iii)シアノ、(iv)ヒドロキシル、(v) $C_{1-4}$ アルコキシ、(vi)カルボキシル、(vii) $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、(viii)ニトロ、(ix)アミノ、(x)カルバモイルまたは(xi) $C_{1-4}$ アルカノイルで置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル、(b)(i) $C_{3-8}$ シクロアルキル、(ii)ハロゲン、(iii)シアノ、(iv)ヒドロキシル、(v) $C_{1-4}$ アルコキシ、(vi)カルボキシル、(vii) $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、(viii)ニトロ、(ix)アミノ、(x)カルバモイルまたは(xi) $C_{1-4}$ アルカノイルで置換されていてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル、(c)ハロゲン、(d)シアノ、(e)ヒドロキシル、(f) $C_{1-4}$ アルコキシ、(g)カルボキシル、(h) $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、(i)ニトロ、(j)ジ- $C_{1-4}$ アルキルアミノ、(k)カルバモイル、(l) $C_{1-4}$ アルカノイル、(m)(i) $C_{1-4}$ アルキル、(ii) $C_{3-8}$ シクロアルキル、(iii)ハロゲン、(iv)シアノ、(v)ヒドロキシル、(vi) $C_{1-4}$ アルコキシ、(vii)カルボキシル、(viii) $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、(ix)ニトロ、(x)アミノ、(xi)カルバモイルまたは(xii) $C_{1-4}$ アルカノイルで置換されていてもよい $C_{6-12}$ アリールおよび(n)2-ピリジルから選ばれる基で置換されていてもよい複素環基、または【0085】(D)- $SO_2R^f$  ( $R^f$ は(a)(i) $C_{3-8}$ シクロアルキル、(ii)ハロゲン、(iii)シアノ、(iv)ヒドロキシル、(v) $C_{1-4}$ アルコキシ、(vi)カルボキシル、(vii) $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、(viii)ニトロ、(ix)アミノ、(x)カルバモイルまたは(xi) $C_{1-4}$ アルカノイルで置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル、(b)(i) $C_{3-8}$ シクロアルキル、(ii)ハロゲン、(iii)シアノ、(iv)ヒドロキシル、(v) $C_{1-4}$ アルコキシ、(vi)カルボキシル、(vii) $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、(viii)ニトロ、(ix)アミノ、(x)カルバモイルまたは(xi) $C_{1-4}$ アルカノイルで置換されていてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル、(c)ハロゲン、(d)シアノ、(e)ヒドロキシル、(f) $C_{1-4}$ アルコキシ、(g)カルボキシル、(h) $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、(i)ニトロ、(j)ジ- $C_{1-4}$ アルキルアミノ、(k)カルバモイル、(l) $C_{1-4}$ アルカノイル、(m)(i) $C_{1-4}$ アルキル、(ii) $C_{3-8}$ シクロアルキル、(iii)ハロゲン、(iv)シアノ、(v)ヒドロキシル、(vi) $C_{1-4}$ アルコキシ、(vii)カルボキシル、(viii) $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、(ix)ニトロ、(x)アミノ、(xi)カルバモイルまたは(xii) $C_{1-4}$ アルカノイルで置換されていてもよい $C_{6-12}$ アリールおよび(n)2-ピリジルから選ばれる基で置換

されていてもよい $C_{1-19}$ 炭化水素基を示す)で表わされる基を示し、 $R^d$ と $R^e$ は隣接する窒素原子とともに、1-ピロリジル、1-イミダゾリル、ピペリジノ、1-ピペラジニル、3-オキサゾリジニル、ヘキサメチレンイミノ、ヘプタメチレンイミノ、モルホリノ、1-インドリニルまたはフタルイミドから選ばれる含窒素複素環を形成していてもよく、(a)(i) $C_{3-8}$ シクロアルキル、(ii)ハロゲン、(iii)シアノ、(iv)ヒドロキシル、(v) $C_{1-4}$ アルコキシ、(vi)カルボキシル、(vii) $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、(viii)ニトロ、(ix)アミノ、(x)カルバモイルまたは(xi) $C_{1-4}$ アルカノイルで置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル、(b)(i) $C_{3-8}$ シクロアルキル、(ii)ハロゲン、(iii)シアノ、(iv)ヒドロキシル、(v) $C_{1-4}$ アルコキシ、(vi)カルボキシル、(vii) $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、(viii)ニトロ、(ix)アミノ、(x)カルバモイルまたは(xi) $C_{1-4}$ アルカノイルで置換されていてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル、(c)ハロゲン、(d)シアノ、(e)ヒドロキシル、(f) $C_{1-4}$ アルコキシ、(g)カルボキシル、(h) $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、(i)ニトロ、(j)ジ- $C_{1-4}$ アルキルアミノ、(k)カルバモイル、(l) $C_{1-4}$ アルカノイル、(m)(i) $C_{1-4}$ アルキル、(ii) $C_{3-8}$ シクロアルキル、(iii)ハロゲン、(iv)シアノ、(v)ヒドロキシル、(vi) $C_{1-4}$ アルコキシ、(vii)カルボキシル、(viii) $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、(ix)ニトロ、(x)アミノ、(xi)カルバモイルまたは(xii) $C_{1-4}$ アルカノイルで置換されていてもよい $C_{6-12}$ アリールおよび(n)2-ピリジルから選ばれる基で置換されていてもよい]、

【0086】(17)(a) $C_{3-8}$ シクロアルキル、(b)ハロゲン、(c)シアノ、(d)ヒドロキシル、(e) $C_{1-12}$ アルコキシ、(f)カルボキシル、(g) $C_{1-12}$ アルコキシカルボニル、(h)ニトロ、(i)アミノ、(j)カルバモイルまたは(k) $C_{1-12}$ アルカノイルで置換されていてもよい $C_{1-12}$ アルキルチオ、

(18)(a) $C_{3-8}$ シクロアルキル、(b)ハロゲン、(c)シアノ、(d)ヒドロキシル、(e) $C_{1-12}$ アルコキシ、(f)カルボキシル、(g) $C_{1-12}$ アルコキシカルボニル、(h)ニトロ、(i)アミノ、(j)カルバモイルまたは(k) $C_{1-12}$ アルカノイルで置換されていてもよい $C_{1-12}$ アルキルスルフィニル、

(19)(a) $C_{3-8}$ シクロアルキル、(b)ハロゲン、(c)シアノ、(d)ヒドロキシル、(e) $C_{1-12}$ アルコキシ、(f)カルボキシル、(g) $C_{1-12}$ アルコキシカルボニル、(h)ニトロ、(i)アミノ、(j)カルバモイルまたは(k) $C_{1-12}$ アルカノイルで置換されていてもよい $C_{1-12}$ アルキルスルホニル、

(20)(a) $C_{1-6}$ アルキル、(b) $C_{3-8}$ シクロアルキル、(c)ハロゲン、(d)シアノ、(e)ヒドロキシル、(f) $C_{1-6}$ アルコキシ、(g)カルボキシル、(h) $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、(i)ニトロ、(j)アミノ、(k)カルバモイルまた

は(1)  $C_{1-6}$  アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリールチオ、

(21) (a)  $C_{1-6}$  アルキル、(b)  $C_{3-8}$  シクロアルキル、(c) ハロゲン、(d) シアノ、(e) ヒドロキシル、(f)  $C_{1-6}$  アルコキシ、(g) カルボキシル、(h)  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、(i) ニトロ、(j) アミノ、(k) カルバモイルまたは(1)  $C_{1-6}$  アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリールスルフィニル、および

(22) (a)  $C_{1-6}$  アルキル、(b)  $C_{3-8}$  シクロアルキル、(c) ハロゲン、(d) シアノ、(e) ヒドロキシル、(f)  $C_{1-6}$  アルコキシ、(g) カルボキシル、(h)  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、(i) ニトロ、(j) アミノ、(k) カルバモイルまたは(1)  $C_{1-6}$  アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリールスルホニルから選ばれる基で置換されていてもよい  $C_{1-19}$  炭化水素基、

【0087】②(1) (a)  $C_{3-8}$  シクロアルキル、(b) ハロゲン、(c) シアノ、(d) ヒドロキシル、(e)  $C_{1-12}$  アルコキシ、(f) カルボキシル、(g)  $C_{1-12}$  アルコキシカルボニル、(h) ニトロ、(i) アミノ、(j) カルバモイルまたは(k)  $C_{1-12}$  アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{1-12}$  アルキル、

(2) (a)  $C_{3-8}$  シクロアルキル、(b) ハロゲン、(c) シアノ、(d) ヒドロキシル、(e)  $C_{1-12}$  アルコキシ、(f) カルボキシル、(g)  $C_{1-12}$  アルコキシカルボニル、(h) ニトロ、(i) アミノ、(j) カルバモイルまたは(k)  $C_{1-12}$  アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル、

(3) ハロゲン、

(4) シアノ、

(5) (a)  $C_{1-12}$  アルカノイル、(b)  $C_{6-14}$  アリールカルボニルまたは(c)  $C_{7-19}$  アラルキルカルボニルでアシル化されていてもよいヒドロキシル、

(6)  $C_{1-12}$  アルコキシ、

(7) (a)  $C_{1-6}$  アルキル、(b)  $C_{3-8}$  シクロアルキル、(c) ハロゲン、(d) シアノ、(e) ヒドロキシル、(f)  $C_{1-6}$  アルコキシ、(g) カルボキシル、(h)  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、(i) ニトロ、(j) アミノ、(k) カルバモイルまたは(1)  $C_{1-6}$  アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリールオキシ、

(8) カルボキシル、

(9)  $C_{1-12}$  アルコキシカルボニル、

(10) ニトロ、

(11)  $C_{1-12}$  アルキルで置換されていてもよいカルバモイル、

(12)  $C_{1-12}$  アルカノイル、

(13) (a)  $C_{1-6}$  アルキル、(b)  $C_{3-8}$  シクロアルキル、(c) ハロゲン、(d) シアノ、(e) ヒドロキシル、(f)  $C_{1-6}$  アルコキシ、(g) カルボキシル、(h)  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、(i) ニトロ、(j) アミノ、(k) カルバモイルまたは(1)  $C_{1-6}$  アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{6-14}$

アリール、

(14) (a)  $C_{1-6}$  アルキル、(b)  $C_{3-8}$  シクロアルキル、(c) ハロゲン、(d) シアノ、(e) ヒドロキシル、(f)  $C_{1-6}$  アルコキシ、(g) カルボキシル、(h)  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、(i) ニトロ、(j) アミノ、(k) カルバモイルまたは(1)  $C_{1-6}$  アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリールカルボニル、

(15) (a)  $C_{1-6}$  アルキル、(b)  $C_{3-8}$  シクロアルキル、(c) ハロゲン、(d) シアノ、(e) ヒドロキシル、(f)  $C_{1-6}$  アルコキシ、(g) カルボキシル、(h)  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、(i) ニトロ、(j) アミノ、(k) カルバモイルまたは(1)  $C_{1-6}$  アルカノイルで置換されていてもよい、窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子などから選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含む3ないし8員の複素環基、または6～8員の炭素環もしくは複素環基との縮合環基、

【0088】(16)  $-NR^{d'}R^{e'}$  [  $R^{d'}$  および  $R^{e'}$  は前記と同意義を示す ]、

(17) (a)  $C_{3-8}$  シクロアルキル、(b) ハロゲン、(c) シアノ、(d) ヒドロキシル、(e)  $C_{1-12}$  アルコキシ、(f) カルボキシル、(g)  $C_{1-12}$  アルコキシカルボニル、(h) ニトロ、(i) アミノ、(j) カルバモイルまたは(k)  $C_{1-12}$  アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{1-12}$  アルキルチオ、

(18) (a)  $C_{3-8}$  シクロアルキル、(b) ハロゲン、(c) シアノ、(d) ヒドロキシル、(e)  $C_{1-12}$  アルコキシ、(f) カルボキシル、(g)  $C_{1-12}$  アルコキシカルボニル、(h) ニトロ、(i) アミノ、(j) カルバモイルまたは(k)  $C_{1-12}$  アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{1-12}$  アルキルスルフィニル、

(19) (a)  $C_{3-8}$  シクロアルキル、(b) ハロゲン、(c) シアノ、(d) ヒドロキシル、(e)  $C_{1-12}$  アルコキシ、(f) カルボキシル、(g)  $C_{1-12}$  アルコキシカルボニル、(h) ニトロ、(i) アミノ、(j) カルバモイルまたは(k)  $C_{1-12}$  アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{1-12}$  アルキルスルホニル、

(20) (a)  $C_{1-6}$  アルキル、(b)  $C_{3-8}$  シクロアルキル、(c) ハロゲン、(d) シアノ、(e) ヒドロキシル、(f)  $C_{1-6}$  アルコキシ、(g) カルボキシル、(h)  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、(i) ニトロ、(j) アミノ、(k) カルバモイルまたは(1)  $C_{1-6}$  アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリールチオ、

(21) (a)  $C_{1-6}$  アルキル、(b)  $C_{3-8}$  シクロアルキル、(c) ハロゲン、(d) シアノ、(e) ヒドロキシル、(f)  $C_{1-6}$  アルコキシ、(g) カルボキシル、(h)  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、(i) ニトロ、(j) アミノ、(k) カルバモイルまたは(1)  $C_{1-6}$  アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリールスルフィニル、および

(22) (a)  $C_{1-6}$  アルキル、(b)  $C_{3-8}$  シクロアルキル、(c) ハロゲン、(d) シアノ、(e) ヒドロキシル、(f)  $C_{1-6}$  アルコキシ、(g) カルボキシル、(h)  $C_{1-6}$  アルコキシカル

ボニル、(i)ニトロ、(j)アミノ、(k)カルバモイルまたは(1)C<sub>1-6</sub>アルカノイルで置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリールスルホニルから選ばれる基で置換されていてもよい、窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる原子を少なくとも1個有する5ないし8員複素環基、

【0089】③-NR<sup>4'</sup>R<sup>5'</sup>〔R<sup>4'</sup>及びR<sup>5'</sup>は同一または異なって、

(A)水素原子、

(B)(1)(a)C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、(b)ハロゲン、(c)シアノ、(d)ヒドロキシル、(e)C<sub>1-12</sub>アルコキシ、(f)カルボキシル、(g)C<sub>1-12</sub>アルコキシールカルボニル、(h)ニトロ、(i)アミノ、(j)カルバモイルまたは(k)C<sub>1-12</sub>アルカノイルで置換されていてもよいC<sub>1-12</sub>アルキル、

(2)(a)C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、(b)ハロゲン、(c)シアノ、(d)ヒドロキシル、(e)C<sub>1-12</sub>アルコキシ、(f)カルボキシル、(g)C<sub>1-12</sub>アルコキシールカルボニル、(h)ニトロ、(i)アミノ、(j)カルバモイルまたは(k)C<sub>1-12</sub>アルカノイルで置換されていてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル、

(3)ハロゲン、

(4)シアノ、

(5)(a)C<sub>1-12</sub>アルカノイル、(b)C<sub>6-14</sub>アリールカルボニルまたは(c)C<sub>7-19</sub>アラキルカルボニルでアシル化されていてもよいヒドロキシル、

(6)C<sub>1-12</sub>アルコキシ、

(7)(a)C<sub>1-6</sub>アルキル、(b)C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、(c)ハロゲン、(d)シアノ、(e)ヒドロキシル、(f)C<sub>1-6</sub>アルコキシ、(g)カルボキシル、(h)C<sub>1-6</sub>アルコキシールカルボニル、(i)ニトロ、(j)アミノ、(k)カルバモイルまたは(1)C<sub>1-6</sub>アルカノイルで置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリールオキシ、

(8)カルボキシル、

(9)C<sub>1-12</sub>アルコキシールカルボニル、

(10)ニトロ、

(11)C<sub>1-12</sub>アルキルで置換されていてもよいカルバモイル、

(12)C<sub>1-12</sub>アルカノイル、

(13)(a)C<sub>1-6</sub>アルキル、(b)C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、(c)ハロゲン、(d)シアノ、(e)ヒドロキシル、(f)C<sub>1-6</sub>アルコキシ、(g)カルボキシル、(h)C<sub>1-6</sub>アルコキシールカルボニル、(i)ニトロ、(j)アミノ、(k)カルバモイルまたは(1)C<sub>1-6</sub>アルカノイルで置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリール、

(14)(a)C<sub>1-6</sub>アルキル、(b)C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、(c)ハロゲン、(d)シアノ、(e)ヒドロキシル、(f)C<sub>1-6</sub>アルコキシ、(g)カルボキシル、(h)C<sub>1-6</sub>アルコキシールカルボニル、(i)ニトロ、(j)アミノ、(k)カルバモイルまたは(1)C<sub>1-6</sub>アルカノイルで置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリールカルボニル、

(15)(a)C<sub>1-6</sub>アルキル、(b)C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、(c)

ハロゲン、(d)シアノ、(e)ヒドロキシル、(f)C<sub>1-6</sub>アルコキシ、(g)カルボキシル、(h)C<sub>1-6</sub>アルコキシールカルボニル、(i)ニトロ、(j)アミノ、(k)カルバモイルまたは(1)C<sub>1-6</sub>アルカノイルで置換されていてもよい、窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子などから選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含む3ないし8員の複素環基、または6～8員の炭素環もしくは複素環基との縮合環基、

【0090】(16)-NR<sup>d'</sup>R<sup>e'</sup>〔R<sup>d'</sup>およびR<sup>e'</sup>は前記と同意義を示す〕、

(17)(a)C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、(b)ハロゲン、(c)シアノ、(d)ヒドロキシル、(e)C<sub>1-12</sub>アルコキシ、(f)カルボキシル、(g)C<sub>1-12</sub>アルコキシールカルボニル、(h)ニトロ、(i)アミノ、(j)カルバモイルまたは(k)C<sub>1-12</sub>アルカノイルで置換されていてもよいC<sub>1-12</sub>アルキルチオ、

(18)(a)C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、(b)ハロゲン、(c)シアノ、(d)ヒドロキシル、(e)C<sub>1-12</sub>アルコキシ、(f)カルボキシル、(g)C<sub>1-12</sub>アルコキシールカルボニル、(h)ニトロ、(i)アミノ、(j)カルバモイルまたは(k)C<sub>1-12</sub>アルカノイルで置換されていてもよいC<sub>1-12</sub>アルキルスルフィニル、

(19)(a)C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、(b)ハロゲン、(c)シアノ、(d)ヒドロキシル、(e)C<sub>1-12</sub>アルコキシ、(f)カルボキシル、(g)C<sub>1-12</sub>アルコキシールカルボニル、(h)ニトロ、(i)アミノ、(j)カルバモイルまたは(k)C<sub>1-12</sub>アルカノイルで置換されていてもよいC<sub>1-12</sub>アルキルスルホニル、

(20)(a)C<sub>1-6</sub>アルキル、(b)C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、(c)ハロゲン、(d)シアノ、(e)ヒドロキシル、(f)C<sub>1-6</sub>アルコキシ、(g)カルボキシル、(h)C<sub>1-6</sub>アルコキシールカルボニル、(i)ニトロ、(j)アミノ、(k)カルバモイルまたは(1)C<sub>1-6</sub>アルカノイルで置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリールチオ、

(21)(a)C<sub>1-6</sub>アルキル、(b)C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、(c)ハロゲン、(d)シアノ、(e)ヒドロキシル、(f)C<sub>1-6</sub>アルコキシ、(g)カルボキシル、(h)C<sub>1-6</sub>アルコキシールカルボニル、(i)ニトロ、(j)アミノ、(k)カルバモイルまたは(1)C<sub>1-6</sub>アルカノイルで置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリールスルフィニル、および

(22)(a)C<sub>1-6</sub>アルキル、(b)C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、(c)ハロゲン、(d)シアノ、(e)ヒドロキシル、(f)C<sub>1-6</sub>アルコキシ、(g)カルボキシル、(h)C<sub>1-6</sub>アルコキシールカルボニル、(i)ニトロ、(j)アミノ、(k)カルバモイルまたは(1)C<sub>1-6</sub>アルカノイルで置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリールスルホニルから選ばれる基で置換されていてもよいC<sub>1-19</sub>炭化水素基、または

【0091】(C)(1)(a)C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、(b)ハロゲン、(c)シアノ、(d)ヒドロキシル、(e)C<sub>1-12</sub>アルコキシ、(f)カルボキシル、(g)C<sub>1-12</sub>アルコキシールカルボニル、(h)ニトロ、(i)アミノ、(j)カルバモイルまたは

(k)  $C_{1-12}$ アルカノイルで置換されていてもよい $C_{1-12}$ アルキル、  
 (2) (a)  $C_{3-8}$ シクロアルキル、(b)ハロゲン、(c)シアノ、(d)ヒドロキシル、(e)  $C_{1-12}$ アルコキシ、(f)カルボキシル、(g)  $C_{1-12}$ アルコキシカルボニル、(h)ニトロ、(i)アミノ、(j)カルバモイルまたは(k)  $C_{1-12}$ アルカノイルで置換されていてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル、  
 (3)ハロゲン、  
 (4)シアノ、  
 (5) (a)  $C_{1-12}$ アルカノイル、(b)  $C_{6-14}$ アリールカルボニルまたは(c)  $C_{7-19}$ アラルキルカルボニルでアシル化されていてもよいヒドロキシル、  
 (6)  $C_{1-12}$ アルコキシ、  
 (7) (a)  $C_{1-6}$ アルキル、(b)  $C_{3-8}$ シクロアルキル、(c)ハロゲン、(d)シアノ、(e)ヒドロキシル、(f)  $C_{1-6}$ アルコキシ、(g)カルボキシル、(h)  $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、(i)ニトロ、(j)アミノ、(k)カルバモイルまたは(l)  $C_{1-6}$ アルカノイルで置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリールオキシ、  
 (8)カルボキシル、  
 (9)  $C_{1-12}$ アルコキシカルボニル、  
 (10)ニトロ、  
 (11)  $C_{1-12}$ アルキルで置換されていてもよいカルバモイル、  
 (12)  $C_{1-12}$ アルカノイル、  
 (13) (a)  $C_{1-6}$ アルキル、(b)  $C_{3-8}$ シクロアルキル、(c)ハロゲン、(d)シアノ、(e)ヒドロキシル、(f)  $C_{1-6}$ アルコキシ、(g)カルボキシル、(h)  $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、(i)ニトロ、(j)アミノ、(k)カルバモイルまたは(l)  $C_{1-6}$ アルカノイルで置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリール、  
 (14) (a)  $C_{1-6}$ アルキル、(b)  $C_{3-8}$ シクロアルキル、(c)ハロゲン、(d)シアノ、(e)ヒドロキシル、(f)  $C_{1-6}$ アルコキシ、(g)カルボキシル、(h)  $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、(i)ニトロ、(j)アミノ、(k)カルバモイルまたは(l)  $C_{1-6}$ アルカノイルで置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリールカルボニル、  
 (15) (a)  $C_{1-6}$ アルキル、(b)  $C_{3-8}$ シクロアルキル、(c)ハロゲン、(d)シアノ、(e)ヒドロキシル、(f)  $C_{1-6}$ アルコキシ、(g)カルボキシル、(h)  $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、(i)ニトロ、(j)アミノ、(k)カルバモイルまたは(l)  $C_{1-6}$ アルカノイルで置換されていてもよい、窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子などから選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含む3ないし8員の複素環基、または6～8員の炭素環もしくは複素環基との縮合環基、  
 【0092】(16)  $-NR^dR^e$  [ $R^d$ および $R^e$ は前記と同意義を示す]、  
 (17) (a)  $C_{3-8}$ シクロアルキル、(b)ハロゲン、(c)シア

ノ、(d)ヒドロキシル、(e)  $C_{1-12}$ アルコキシ、(f)カルボキシル、(g)  $C_{1-12}$ アルコキシカルボニル、(h)ニトロ、(i)アミノ、(j)カルバモイルまたは(k)  $C_{1-12}$ アルカノイルで置換されていてもよい $C_{1-12}$ アルキルチオ、  
 (18) (a)  $C_{3-8}$ シクロアルキル、(b)ハロゲン、(c)シアノ、(d)ヒドロキシル、(e)  $C_{1-12}$ アルコキシ、(f)カルボキシル、(g)  $C_{1-12}$ アルコキシカルボニル、(h)ニトロ、(i)アミノ、(j)カルバモイルまたは(k)  $C_{1-12}$ アルカノイルで置換されていてもよい $C_{1-12}$ アルキルスルフィニル、  
 (19) (a)  $C_{3-8}$ シクロアルキル、(b)ハロゲン、(c)シアノ、(d)ヒドロキシル、(e)  $C_{1-12}$ アルコキシ、(f)カルボキシル、(g)  $C_{1-12}$ アルコキシカルボニル、(h)ニトロ、(i)アミノ、(j)カルバモイルまたは(k)  $C_{1-12}$ アルカノイルで置換されていてもよい $C_{1-12}$ アルキルスルホニル、  
 (20) (a)  $C_{1-6}$ アルキル、(b)  $C_{3-8}$ シクロアルキル、(c)ハロゲン、(d)シアノ、(e)ヒドロキシル、(f)  $C_{1-6}$ アルコキシ、(g)カルボキシル、(h)  $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、(i)ニトロ、(j)アミノ、(k)カルバモイルまたは(l)  $C_{1-6}$ アルカノイルで置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリールチオ、  
 (21) (a)  $C_{1-6}$ アルキル、(b)  $C_{3-8}$ シクロアルキル、(c)ハロゲン、(d)シアノ、(e)ヒドロキシル、(f)  $C_{1-6}$ アルコキシ、(g)カルボキシル、(h)  $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、(i)ニトロ、(j)アミノ、(k)カルバモイルまたは(l)  $C_{1-6}$ アルカノイルで置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリールスルフィニル、および  
 (22) (a)  $C_{1-6}$ アルキル、(b)  $C_{3-8}$ シクロアルキル、(c)ハロゲン、(d)シアノ、(e)ヒドロキシル、(f)  $C_{1-6}$ アルコキシ、(g)カルボキシル、(h)  $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、(i)ニトロ、(j)アミノ、(k)カルバモイルまたは(l)  $C_{1-6}$ アルカノイルで置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリールスルホニルから選ばれる基で置換されていてもよい、窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる原子を少なくとも1個有する5ないし8員複素環基を示し、 $R^d$ と $R^e$ は隣接する窒素原子とともに、1-ピロリジン、1-イミダゾリル、ピペリジン、1-ピペラジニル、3-オキサゾリジニル、ヘキサメチレンイミノ、ヘプタメチレンイミノ、モルホリノ、1-インドリニルまたはフタレイミドから選ばれる含窒素複素環を形成していてもよく、(a) (i)  $C_{3-8}$ シクロアルキル、(ii)ハロゲン、(iii)シアノ、(iv)ヒドロキシル、(v)  $C_{1-4}$ アルコキシ、(vi)カルボキシル、(vii)  $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、(viii)ニトロ、(ix)アミノ、(x)カルバモイルまたは(xi)  $C_{1-4}$ アルカノイルで置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル、(b)  $C_{3-8}$ シクロアルキル、(c)ハロゲン、(d)シアノ、(e)ヒドロキシル、(f)  $C_{1-4}$ アルコキシ、(g)カルボキシル、(h)  $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、(i)ニトロ、(j)ジ- $C_{1-4}$ アルキルアミノ、(k)カル

バモイル、(l)  $C_{1-4}$  アルカノイル、(m) (i)  $C_{1-4}$  アルキル、(ii) (i)  $C_{3-8}$  シクロアルキル、(ii) ハロゲン、(iii) シアノ、(iv) ヒドロキシル、(v)  $C_{1-4}$  アルコキシ、(vi) カルボキシル、(vii)  $C_{1-4}$  アルコキシカルボニル、(viii) ニトロ、(ix) アミノ、(x) カルバモイルまたは (xi)  $C_{1-4}$  アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル、(iii) ハロゲン、(iv) シアノ、(v) ヒドロキシル、(vi)  $C_{1-4}$  アルコキシ、(vii) カルボキシル、(viii)  $C_{1-4}$  アルコキシカルボニル、(ix) ニトロ、(x) アミノ、(xi) カルバモイルまたは (xii)  $C_{1-4}$  アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{6-12}$  アリールおよび (n) 2-ピリジルから選ばれる基で置換されていてもよい、

【0093】④- $NR^{a'}-CO-R^{b'}$  [ $R^{a'}$ 、 $R^{b'}$  は同一または異なって、

(A) 水素原子、

(B) (1) (a)  $C_{3-8}$  シクロアルキル、(b) ハロゲン、(c) シアノ、(d) ヒドロキシル、(e)  $C_{1-12}$  アルコキシ、(f) カルボキシル、(g)  $C_{1-12}$  アルコキシカルボニル、(h) ニトロ、(i) アミノ、(j) カルバモイルまたは (k)  $C_{1-12}$  アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{1-12}$  アルキル、

(2) (a)  $C_{3-8}$  シクロアルキル、(b) ハロゲン、(c) シアノ、(d) ヒドロキシル、(e)  $C_{1-12}$  アルコキシ、(f) カルボキシル、(g)  $C_{1-12}$  アルコキシカルボニル、(h) ニトロ、(i) アミノ、(j) カルバモイルまたは (k)  $C_{1-12}$  アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル、

(3) ハロゲン、

(4) シアノ、

(5) (a)  $C_{1-12}$  アルカノイル、(b)  $C_{6-14}$  アリールカルボニルまたは (c)  $C_{7-19}$  アラルキルカルボニルでアシル化されていてもよい ヒドロキシル、

(6)  $C_{1-12}$  アルコキシ、

(7) (a)  $C_{1-6}$  アルキル、(b)  $C_{3-8}$  シクロアルキル、(c) ハロゲン、(d) シアノ、(e) ヒドロキシル、(f)  $C_{1-6}$  アルコキシ、(g) カルボキシル、(h)  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、(i) ニトロ、(j) アミノ、(k) カルバモイルまたは (l)  $C_{1-6}$  アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリールオキシ、

(8) カルボキシル、

(9)  $C_{1-12}$  アルコキシカルボニル、

(10) ニトロ、

(11)  $C_{1-12}$  アルキルで置換されていてもよい カルバモイル、

(12)  $C_{1-12}$  アルカノイル、

(13) (a)  $C_{1-6}$  アルキル、(b)  $C_{3-8}$  シクロアルキル、(c) ハロゲン、(d) シアノ、(e) ヒドロキシル、(f)  $C_{1-6}$  アルコキシ、(g) カルボキシル、(h)  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、(i) ニトロ、(j) アミノ、(k) カルバモイルまたは (l)  $C_{1-6}$  アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリール、

(14) (a)  $C_{1-6}$  アルキル、(b)  $C_{3-8}$  シクロアルキル、(c) ハロゲン、(d) シアノ、(e) ヒドロキシル、(f)  $C_{1-6}$  アルコキシ、(g) カルボキシル、(h)  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、(i) ニトロ、(j) アミノ、(k) カルバモイルまたは (l)  $C_{1-6}$  アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリールカルボニル、

(15) (a)  $C_{1-6}$  アルキル、(b)  $C_{3-8}$  シクロアルキル、(c) ハロゲン、(d) シアノ、(e) ヒドロキシル、(f)  $C_{1-6}$  アルコキシ、(g) カルボキシル、(h)  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、(i) ニトロ、(j) アミノ、(k) カルバモイルまたは (l)  $C_{1-6}$  アルカノイルで置換されていてもよい、窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子などから選ばれる 1 ないし 4 個のヘテロ原子を含む 3 ないし 8 員の複素環基、または 6～8 員の炭素環もしくは複素環基との縮合環基、

【0094】(16)- $NR^{d'}R^{e'}$  [ $R^{d'}$  および  $R^{e'}$  は前記と同意義を示す]、

(17) (a)  $C_{3-8}$  シクロアルキル、(b) ハロゲン、(c) シアノ、(d) ヒドロキシル、(e)  $C_{1-12}$  アルコキシ、(f) カルボキシル、(g)  $C_{1-12}$  アルコキシカルボニル、(h) ニトロ、(i) アミノ、(j) カルバモイルまたは (k)  $C_{1-12}$  アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{1-12}$  アルキルチオ、

(18) (a)  $C_{3-8}$  シクロアルキル、(b) ハロゲン、(c) シアノ、(d) ヒドロキシル、(e)  $C_{1-12}$  アルコキシ、(f) カルボキシル、(g)  $C_{1-12}$  アルコキシカルボニル、(h) ニトロ、(i) アミノ、(j) カルバモイルまたは (k)  $C_{1-12}$  アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{1-12}$  アルキルスルフィニル、

(19) (a)  $C_{3-8}$  シクロアルキル、(b) ハロゲン、(c) シアノ、(d) ヒドロキシル、(e)  $C_{1-12}$  アルコキシ、(f) カルボキシル、(g)  $C_{1-12}$  アルコキシカルボニル、(h) ニトロ、(i) アミノ、(j) カルバモイルまたは (k)  $C_{1-12}$  アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{1-12}$  アルキルスルホニル、

(20) (a)  $C_{1-6}$  アルキル、(b)  $C_{3-8}$  シクロアルキル、(c) ハロゲン、(d) シアノ、(e) ヒドロキシル、(f)  $C_{1-6}$  アルコキシ、(g) カルボキシル、(h)  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、(i) ニトロ、(j) アミノ、(k) カルバモイルまたは (l)  $C_{1-6}$  アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリールチオ、

(21) (a)  $C_{1-6}$  アルキル、(b)  $C_{3-8}$  シクロアルキル、(c) ハロゲン、(d) シアノ、(e) ヒドロキシル、(f)  $C_{1-6}$  アルコキシ、(g) カルボキシル、(h)  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、(i) ニトロ、(j) アミノ、(k) カルバモイルまたは (l)  $C_{1-6}$  アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリールスルフィニル、および

(22) (a)  $C_{1-6}$  アルキル、(b)  $C_{3-8}$  シクロアルキル、(c) ハロゲン、(d) シアノ、(e) ヒドロキシル、(f)  $C_{1-6}$  アルコキシ、(g) カルボキシル、(h)  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、(i) ニトロ、(j) アミノ、(k) カルバモイルまた

は(1)  $C_{1-6}$  アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリールスルホニルから選ばれる基で置換されていてもよい  $C_{1-19}$  炭化水素基、または

【0095】(C) (1) (a)  $C_{3-8}$  シクロアルキル、(b) ハロゲン、(c) シアノ、(d) ヒドロキシル、(e)  $C_{1-12}$  アルコキシ、(f) カルボキシル、(g)  $C_{1-12}$  アルコキシカルボニル、(h) ニトロ、(i) アミノ、(j) カルバモイルまたは (k)  $C_{1-12}$  アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{1-12}$  アルキル、

(2) (a)  $C_{3-8}$  シクロアルキル、(b) ハロゲン、(c) シアノ、(d) ヒドロキシル、(e)  $C_{1-12}$  アルコキシ、(f) カルボキシル、(g)  $C_{1-12}$  アルコキシカルボニル、(h) ニトロ、(i) アミノ、(j) カルバモイルまたは (k)  $C_{1-12}$  アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル、

(3) ハロゲン、

(4) シアノ、

(5) (a)  $C_{1-12}$  アルカノイル、(b)  $C_{6-14}$  アリールカルボニルまたは (c)  $C_{7-19}$  アラルキルカルボニルでアシル化されていてもよい ヒドロキシル、

(6)  $C_{1-12}$  アルコキシ、

(7) (a)  $C_{1-6}$  アルキル、(b)  $C_{3-8}$  シクロアルキル、(c) ハロゲン、(d) シアノ、(e) ヒドロキシル、(f)  $C_{1-6}$  アルコキシ、(g) カルボキシル、(h)  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、(i) ニトロ、(j) アミノ、(k) カルバモイルまたは (1)  $C_{1-6}$  アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリールオキシ、

(8) カルボキシル、

(9)  $C_{1-12}$  アルコキシカルボニル、

(10) ニトロ、

(11)  $C_{1-12}$  アルキルで置換されていてもよい カルバモイル、

(12)  $C_{1-12}$  アルカノイル、

(13) (a)  $C_{1-6}$  アルキル、(b)  $C_{3-8}$  シクロアルキル、(c) ハロゲン、(d) シアノ、(e) ヒドロキシル、(f)  $C_{1-6}$  アルコキシ、(g) カルボキシル、(h)  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、(i) ニトロ、(j) アミノ、(k) カルバモイルまたは (1)  $C_{1-6}$  アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリール、

(14) (a)  $C_{1-6}$  アルキル、(b)  $C_{3-8}$  シクロアルキル、(c) ハロゲン、(d) シアノ、(e) ヒドロキシル、(f)  $C_{1-6}$  アルコキシ、(g) カルボキシル、(h)  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、(i) ニトロ、(j) アミノ、(k) カルバモイルまたは (1)  $C_{1-6}$  アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリールカルボニル、

(15) (a)  $C_{1-6}$  アルキル、(b)  $C_{3-8}$  シクロアルキル、(c) ハロゲン、(d) シアノ、(e) ヒドロキシル、(f)  $C_{1-6}$  アルコキシ、(g) カルボキシル、(h)  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、(i) ニトロ、(j) アミノ、(k) カルバモイルまたは (1)  $C_{1-6}$  アルカノイルで置換されていてもよい、窒素

原子、酸素原子もしくは硫黄原子などから選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含む3ないし8員の複素環基、または6～8員の炭素環もしくは複素環基との縮合環基、

【0096】(16)  $-NR^dR^e$  [ $R^d$  および  $R^e$  は前記と同意義を示す]、

(17) (a)  $C_{3-8}$  シクロアルキル、(b) ハロゲン、(c) シアノ、(d) ヒドロキシル、(e)  $C_{1-12}$  アルコキシ、(f) カルボキシル、(g)  $C_{1-12}$  アルコキシカルボニル、(h) ニトロ、(i) アミノ、(j) カルバモイルまたは (k)  $C_{1-12}$  アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{1-12}$  アルキルチオ、

(18) (a)  $C_{3-8}$  シクロアルキル、(b) ハロゲン、(c) シアノ、(d) ヒドロキシル、(e)  $C_{1-12}$  アルコキシ、(f) カルボキシル、(g)  $C_{1-12}$  アルコキシカルボニル、(h) ニトロ、(i) アミノ、(j) カルバモイルまたは (k)  $C_{1-12}$  アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{1-12}$  アルキルスルフィニル、

(19) (a)  $C_{3-8}$  シクロアルキル、(b) ハロゲン、(c) シアノ、(d) ヒドロキシル、(e)  $C_{1-12}$  アルコキシ、(f) カルボキシル、(g)  $C_{1-12}$  アルコキシカルボニル、(h) ニトロ、(i) アミノ、(j) カルバモイルまたは (k)  $C_{1-12}$  アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{1-12}$  アルキルスルホニル、

(20) (a)  $C_{1-6}$  アルキル、(b)  $C_{3-8}$  シクロアルキル、(c) ハロゲン、(d) シアノ、(e) ヒドロキシル、(f)  $C_{1-6}$  アルコキシ、(g) カルボキシル、(h)  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、(i) ニトロ、(j) アミノ、(k) カルバモイルまたは (1)  $C_{1-6}$  アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリールチオ、

(21) (a)  $C_{1-6}$  アルキル、(b)  $C_{3-8}$  シクロアルキル、(c) ハロゲン、(d) シアノ、(e) ヒドロキシル、(f)  $C_{1-6}$  アルコキシ、(g) カルボキシル、(h)  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、(i) ニトロ、(j) アミノ、(k) カルバモイルまたは (1)  $C_{1-6}$  アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリールスルフィニル、および

(22) (a)  $C_{1-6}$  アルキル、(b)  $C_{3-8}$  シクロアルキル、(c) ハロゲン、(d) シアノ、(e) ヒドロキシル、(f)  $C_{1-6}$  アルコキシ、(g) カルボキシル、(h)  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、(i) ニトロ、(j) アミノ、(k) カルバモイルまたは (1)  $C_{1-6}$  アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリールスルホニルから選ばれる基で置換されていてもよい、窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる原子を少なくとも1個有する5ないし8員複素環基を示す]、

【0097】⑤  $-NR^a-CO-NR^4R^5$  [式中、 $R^a$ 、 $R^4$  および  $R^5$  は、前記と同意義を示す]、

⑥  $-NR^a-CS-NR^4R^5$  [式中、 $R^a$ 、 $R^4$  および  $R^5$  は、前記と同意義を示す]、

⑦  $-NR^a-NR^4R^5$  [式中、 $R^a$ 、 $R^4$  および  $R^5$  は、前記と同意義を示す]、または



⑤-NR<sup>a'</sup>-CO-OR<sup>b'</sup>〔式中、R<sup>a'</sup>およびR<sup>b'</sup>は、前記と同意義を示す〕を示す。

【0098】R<sup>2</sup>は、

①水素原子、

②シアノ基、

③有機カルボン酸から誘導されるアシル基、

④-CONR<sup>6'</sup>R<sup>7'</sup>〔式中、R<sup>6'</sup>およびR<sup>7'</sup>は同一または異なって、

(A)水素原子、

(B)C<sub>1-12</sub>アルカノイル、

(C)(1)(a)C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、(b)ハロゲン、(c)シアノ、(d)ヒドロキシル、(e)C<sub>1-12</sub>アルコキシ、(f)カルボキシル、(g)C<sub>1-12</sub>アルコキシカルボニル、(h)ニトロ、(i)アミノ、(j)カルバモイルまたは(k)C<sub>1-12</sub>アルカノイルで置換されていてもよいC<sub>1-12</sub>アルキル、

(2)(a)C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、(b)ハロゲン、(c)シアノ、(d)ヒドロキシル、(e)C<sub>1-12</sub>アルコキシ、(f)カルボキシル、(g)C<sub>1-12</sub>アルコキシカルボニル、(h)ニトロ、(i)アミノ、(j)カルバモイルまたは(k)C<sub>1-12</sub>アルカノイルで置換されていてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル、

(3)ハロゲン、

(4)シアノ、

(5)(a)C<sub>1-12</sub>アルカノイル、(b)C<sub>6-14</sub>アリールカルボニルまたは(c)C<sub>7-19</sub>アラルキルカルボニルでアシル化されていてもよいヒドロキシル、

(6)C<sub>1-12</sub>アルコキシ、

(7)(a)C<sub>1-6</sub>アルキル、(b)C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、(c)ハロゲン、(d)シアノ、(e)ヒドロキシル、(f)C<sub>1-6</sub>アルコキシ、(g)カルボキシル、(h)C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル、(i)ニトロ、(j)アミノ、(k)カルバモイルまたは(1)C<sub>1-6</sub>アルカノイルで置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリールオキシ、

(8)カルボキシル、

(9)C<sub>1-12</sub>アルコキシカルボニル、

(10)ニトロ、

(11)C<sub>1-12</sub>アルキルで置換されていてもよいカルバモイル、

(12)C<sub>1-12</sub>アルカノイル、

(13)(a)C<sub>1-6</sub>アルキル、(b)C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、(c)ハロゲン、(d)シアノ、(e)ヒドロキシル、(f)C<sub>1-6</sub>アルコキシ、(g)カルボキシル、(h)C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル、(i)ニトロ、(j)アミノ、(k)カルバモイルまたは(1)C<sub>1-6</sub>アルカノイルで置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリール、

(14)(a)C<sub>1-6</sub>アルキル、(b)C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、(c)ハロゲン、(d)シアノ、(e)ヒドロキシル、(f)C<sub>1-6</sub>アルコキシ、(g)カルボキシル、(h)C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル、(i)ニトロ、(j)アミノ、(k)カルバモイルまたは(1)C<sub>1-6</sub>アルカノイルで置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>

アリールカルボニル、

(15)(a)C<sub>1-6</sub>アルキル、(b)C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、(c)ハロゲン、(d)シアノ、(e)ヒドロキシル、(f)C<sub>1-6</sub>アルコキシ、(g)カルボキシル、(h)C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル、(i)ニトロ、(j)アミノ、(k)カルバモイルまたは(1)C<sub>1-6</sub>アルカノイルで置換されていてもよい、窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子などから選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含む3ないし8員の複素環基、または6〜8員の炭素環もしくは複素環基との縮合環基、

【0099】(16)-NR<sup>d'</sup>R<sup>e'</sup>〔R<sup>d'</sup>およびR<sup>e'</sup>は前記と同意義を示す〕、

(17)(a)C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、(b)ハロゲン、(c)シアノ、(d)ヒドロキシル、(e)C<sub>1-12</sub>アルコキシ、(f)カルボキシル、(g)C<sub>1-12</sub>アルコキシカルボニル、(h)ニトロ、(i)アミノ、(j)カルバモイルまたは(k)C<sub>1-12</sub>アルカノイルで置換されていてもよいC<sub>1-12</sub>アルキルチオ、

(18)(a)C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、(b)ハロゲン、(c)シアノ、(d)ヒドロキシル、(e)C<sub>1-12</sub>アルコキシ、(f)カルボキシル、(g)C<sub>1-12</sub>アルコキシカルボニル、(h)ニトロ、(i)アミノ、(j)カルバモイルまたは(k)C<sub>1-12</sub>アルカノイルで置換されていてもよいC<sub>1-12</sub>アルキルスルフィニル、

(19)(a)C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、(b)ハロゲン、(c)シアノ、(d)ヒドロキシル、(e)C<sub>1-12</sub>アルコキシ、(f)カルボキシル、(g)C<sub>1-12</sub>アルコキシカルボニル、(h)ニトロ、(i)アミノ、(j)カルバモイルまたは(k)C<sub>1-12</sub>アルカノイルで置換されていてもよいC<sub>1-12</sub>アルキルスルホニル、

(20)(a)C<sub>1-6</sub>アルキル、(b)C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、(c)ハロゲン、(d)シアノ、(e)ヒドロキシル、(f)C<sub>1-6</sub>アルコキシ、(g)カルボキシル、(h)C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル、(i)ニトロ、(j)アミノ、(k)カルバモイルまたは(1)C<sub>1-6</sub>アルカノイルで置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリールチオ、

(21)(a)C<sub>1-6</sub>アルキル、(b)C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、(c)ハロゲン、(d)シアノ、(e)ヒドロキシル、(f)C<sub>1-6</sub>アルコキシ、(g)カルボキシル、(h)C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル、(i)ニトロ、(j)アミノ、(k)カルバモイルまたは(1)C<sub>1-6</sub>アルカノイルで置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリールスルフィニル、および

(22)(a)C<sub>1-6</sub>アルキル、(b)C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、(c)ハロゲン、(d)シアノ、(e)ヒドロキシル、(f)C<sub>1-6</sub>アルコキシ、(g)カルボキシル、(h)C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル、(i)ニトロ、(j)アミノ、(k)カルバモイルまたは(1)C<sub>1-6</sub>アルカノイルで置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリールスルホニルから選ばれる基で置換されていてもよいC<sub>1-19</sub>炭化水素基、または

【0100】(D)(1)(a)C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、(b)ハロゲン、(c)シアノ、(d)ヒドロキシル、(e)C<sub>1-12</sub>アルコ

キシ、(f)カルボキシ、(g)C<sub>1-12</sub>アルコキシカルボニル、(h)ニトロ、(i)アミノ、(j)カルバモイルまたは(k)C<sub>1-12</sub>アルカノイルで置換されていてもよいC<sub>1-12</sub>アルキル、

(2) (a)C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、(b)ハロゲン、(c)シアノ、(d)ヒドロキシ、(e)C<sub>1-12</sub>アルコキシ、(f)カルボキシ、(g)C<sub>1-12</sub>アルコキシカルボニル、(h)ニトロ、(i)アミノ、(j)カルバモイルまたは(k)C<sub>1-12</sub>アルカノイルで置換されていてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル、

(3)ハロゲン、

(4)シアノ、

(5) (a)C<sub>1-12</sub>アルカノイル、(b)C<sub>6-14</sub>アリールカルボニルまたは(c)C<sub>7-19</sub>アラルキルカルボニルでアシル化されていてもよいヒドロキシ、

(6)C<sub>1-12</sub>アルコキシ、

(7) (a)C<sub>1-6</sub>アルキル、(b)C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、(c)ハロゲン、(d)シアノ、(e)ヒドロキシ、(f)C<sub>1-6</sub>アルコキシ、(g)カルボキシ、(h)C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル、(i)ニトロ、(j)アミノ、(k)カルバモイルまたは(l)C<sub>1-6</sub>アルカノイルで置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリールオキシ、

(8)カルボキシ、

(9)C<sub>1-12</sub>アルコキシカルボニル、

(10)ニトロ、

(11)C<sub>1-12</sub>アルキルで置換されていてもよいカルバモイル、

(12)C<sub>1-12</sub>アルカノイル、

(13) (a)C<sub>1-6</sub>アルキル、(b)C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、(c)ハロゲン、(d)シアノ、(e)ヒドロキシ、(f)C<sub>1-6</sub>アルコキシ、(g)カルボキシ、(h)C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル、(i)ニトロ、(j)アミノ、(k)カルバモイルまたは(l)C<sub>1-6</sub>アルカノイルで置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリール、

(14) (a)C<sub>1-6</sub>アルキル、(b)C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、(c)ハロゲン、(d)シアノ、(e)ヒドロキシ、(f)C<sub>1-6</sub>アルコキシ、(g)カルボキシ、(h)C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル、(i)ニトロ、(j)アミノ、(k)カルバモイルまたは(l)C<sub>1-6</sub>アルカノイルで置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリールカルボニル、

(15) (a)C<sub>1-6</sub>アルキル、(b)C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、(c)ハロゲン、(d)シアノ、(e)ヒドロキシ、(f)C<sub>1-6</sub>アルコキシ、(g)カルボキシ、(h)C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル、(i)ニトロ、(j)アミノ、(k)カルバモイルまたは(l)C<sub>1-6</sub>アルカノイルで置換されていてもよい、窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子などから選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含む3ないし8員の複素環基、または6～8員の炭素環もしくは複素環基との縮合環基、

【0101】(16) -NR<sup>d'</sup>R<sup>e'</sup> [R<sup>d'</sup>およびR<sup>e'</sup>は前記

と同意義を示す]、

(17) (a)C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、(b)ハロゲン、(c)シアノ、(d)ヒドロキシ、(e)C<sub>1-12</sub>アルコキシ、(f)カルボキシ、(g)C<sub>1-12</sub>アルコキシカルボニル、(h)ニトロ、(i)アミノ、(j)カルバモイルまたは(k)C<sub>1-12</sub>アルカノイルで置換されていてもよいC<sub>1-12</sub>アルキルチオ、

(18) (a)C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、(b)ハロゲン、(c)シアノ、(d)ヒドロキシ、(e)C<sub>1-12</sub>アルコキシ、(f)カルボキシ、(g)C<sub>1-12</sub>アルコキシカルボニル、(h)ニトロ、(i)アミノ、(j)カルバモイルまたは(k)C<sub>1-12</sub>アルカノイルで置換されていてもよいC<sub>1-12</sub>アルキルスルフィニル、

(19) (a)C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、(b)ハロゲン、(c)シアノ、(d)ヒドロキシ、(e)C<sub>1-12</sub>アルコキシ、(f)カルボキシ、(g)C<sub>1-12</sub>アルコキシカルボニル、(h)ニトロ、(i)アミノ、(j)カルバモイルまたは(k)C<sub>1-12</sub>アルカノイルで置換されていてもよいC<sub>1-12</sub>アルキルスルホニル、

(20) (a)C<sub>1-6</sub>アルキル、(b)C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、(c)ハロゲン、(d)シアノ、(e)ヒドロキシ、(f)C<sub>1-6</sub>アルコキシ、(g)カルボキシ、(h)C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル、(i)ニトロ、(j)アミノ、(k)カルバモイルまたは(l)C<sub>1-6</sub>アルカノイルで置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリールチオ、

(21) (a)C<sub>1-6</sub>アルキル、(b)C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、(c)ハロゲン、(d)シアノ、(e)ヒドロキシ、(f)C<sub>1-6</sub>アルコキシ、(g)カルボキシ、(h)C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル、(i)ニトロ、(j)アミノ、(k)カルバモイルまたは(l)C<sub>1-6</sub>アルカノイルで置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリールスルフィニル、および

(22) (a)C<sub>1-6</sub>アルキル、(b)C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、(c)ハロゲン、(d)シアノ、(e)ヒドロキシ、(f)C<sub>1-6</sub>アルコキシ、(g)カルボキシ、(h)C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル、(i)ニトロ、(j)アミノ、(k)カルバモイルまたは(l)C<sub>1-6</sub>アルカノイルで置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリールスルホニルから選ばれる基で置換されていてもよい、窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる原子を少なくとも1個有する5ないし8員複素環基を示し、

【0102】R<sup>6'</sup>とR<sup>7'</sup>は隣接する窒素原子とともに、1-ピロリジル、1-イミダゾリル、ピペリジノ、1-ピペラジニル、3-オキサゾリジニル、ヘキサメチレンイミノ、ヘプタメチレンイミノ、モルホリノ、1-インドリニルまたはフタルイミドから選ばれる含窒素複素環を形成していてもよく、(a)(i)C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、(ii)ハロゲン、(iii)シアノ、(iv)ヒドロキシ、(v)C<sub>1-4</sub>アルコキシ、(vi)カルボキシ、(vii)C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニル、(viii)ニトロ、(ix)アミノ、(x)カルバモイルまたは(xi)C<sub>1-4</sub>アルカノイルで置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル、(b)C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、(c)ハロゲン、(d)シアノ、(e)ヒドロキシ、(f)C<sub>1-4</sub>

アルコキシ、(g)カルボキシル、(h)C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニル、(i)ニトロ、(j)ジ-C<sub>1-4</sub>アルキルアミノ、(k)カルバモイル、(l)C<sub>1-4</sub>アルカノイル、(m)(i)C<sub>1-4</sub>アルキル、(ii)(i)C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、(ii)ハロゲン、(iii)シアノ、(iv)ヒドロキシル、(v)C<sub>1-4</sub>アルコキシ、(vi)カルボキシル、(vii)C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニル、(viii)ニトロ、(ix)アミノ、(x)カルバモイルまたは(xi)C<sub>1-4</sub>アルカノイルで置換されていてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル、(iii)ハロゲン、(iv)シアノ、(v)ヒドロキシル、(vi)C<sub>1-4</sub>アルコキシ、(vii)カルボキシル、(viii)C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニル、(ix)ニトロ、(x)アミノ、(xi)カルバモイルまたは(xii)C<sub>1-4</sub>アルカノイルで置換されていてもよいC<sub>6-12</sub>アリールおよび(n)2-ピリジルから選ばれる基で置換されていてもよい、

【0103】⑤-C<sub>5</sub>NR<sup>6'</sup>R<sup>7'</sup>〔R<sup>6'</sup>およびR<sup>7'</sup>は、前記と同意義を示す〕、

- ⑥(1)(a)C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、(b)ハロゲン、(c)シアノ、(d)ヒドロキシル、(e)C<sub>1-12</sub>アルコキシ、(f)カルボキシル、(g)C<sub>1-12</sub>アルコキシカルボニル、(h)ニトロ、(i)アミノ、(j)カルバモイルまたは(k)C<sub>1-12</sub>アルカノイルで置換されていてもよいC<sub>1-12</sub>アルキル、  
 (2)(a)C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、(b)ハロゲン、(c)シアノ、(d)ヒドロキシル、(e)C<sub>1-12</sub>アルコキシ、(f)カルボキシル、(g)C<sub>1-12</sub>アルコキシカルボニル、(h)ニトロ、(i)アミノ、(j)カルバモイルまたは(k)C<sub>1-12</sub>アルカノイルで置換されていてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル、  
 (3)ハロゲン、  
 (4)シアノ、  
 (5)(a)C<sub>1-12</sub>アルカノイル、(b)C<sub>6-14</sub>アリールカルボニルまたは(c)C<sub>7-19</sub>アラルキルカルボニルでアシル化されていてもよいヒドロキシル、  
 (6)C<sub>1-12</sub>アルコキシ、  
 (7)(a)C<sub>1-6</sub>アルキル、(b)C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、(c)ハロゲン、(d)シアノ、(e)ヒドロキシル、(f)C<sub>1-6</sub>アルコキシ、(g)カルボキシル、(h)C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル、(i)ニトロ、(j)アミノ、(k)カルバモイルまたは(l)C<sub>1-6</sub>アルカノイルで置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリールオキシ、  
 (8)カルボキシル、  
 (9)C<sub>1-12</sub>アルコキシカルボニル、  
 (10)ニトロ、  
 (11)C<sub>1-12</sub>アルキルで置換されていてもよいカルバモイル、  
 (12)C<sub>1-12</sub>アルカノイル、  
 (13)(a)C<sub>1-6</sub>アルキル、(b)C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、(c)ハロゲン、(d)シアノ、(e)ヒドロキシル、(f)C<sub>1-6</sub>アルコキシ、(g)カルボキシル、(h)C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル、(i)ニトロ、(j)アミノ、(k)カルバモイルまた

は(l)C<sub>1-6</sub>アルカノイルで置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリール、

(14)(a)C<sub>1-6</sub>アルキル、(b)C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、(c)ハロゲン、(d)シアノ、(e)ヒドロキシル、(f)C<sub>1-6</sub>アルコキシ、(g)カルボキシル、(h)C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル、(i)ニトロ、(j)アミノ、(k)カルバモイルまたは(l)C<sub>1-6</sub>アルカノイルで置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリールカルボニル、

(15)(a)C<sub>1-6</sub>アルキル、(b)C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、(c)ハロゲン、(d)シアノ、(e)ヒドロキシル、(f)C<sub>1-6</sub>アルコキシ、(g)カルボキシル、(h)C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル、(i)ニトロ、(j)アミノ、(k)カルバモイルまたは(l)C<sub>1-6</sub>アルカノイルで置換されていてもよい、窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子などから選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含む3ないし8員の複素環基、または6～8員の炭素環もしくは複素環基との縮合環基、

【0104】(16)-NR<sup>d'</sup>R<sup>e'</sup>〔R<sup>d'</sup>およびR<sup>e'</sup>は前記と同意義を示す〕、

- (17)(a)C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、(b)ハロゲン、(c)シアノ、(d)ヒドロキシル、(e)C<sub>1-12</sub>アルコキシ、(f)カルボキシル、(g)C<sub>1-12</sub>アルコキシカルボニル、(h)ニトロ、(i)アミノ、(j)カルバモイルまたは(k)C<sub>1-12</sub>アルカノイルで置換されていてもよいC<sub>1-12</sub>アルキルチオ、  
 (18)(a)C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、(b)ハロゲン、(c)シアノ、(d)ヒドロキシル、(e)C<sub>1-12</sub>アルコキシ、(f)カルボキシル、(g)C<sub>1-12</sub>アルコキシカルボニル、(h)ニトロ、(i)アミノ、(j)カルバモイルまたは(k)C<sub>1-12</sub>アルカノイルで置換されていてもよいC<sub>1-12</sub>アルキルスルフィニル、  
 (19)(a)C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、(b)ハロゲン、(c)シアノ、(d)ヒドロキシル、(e)C<sub>1-12</sub>アルコキシ、(f)カルボキシル、(g)C<sub>1-12</sub>アルコキシカルボニル、(h)ニトロ、(i)アミノ、(j)カルバモイルまたは(k)C<sub>1-12</sub>アルカノイルで置換されていてもよいC<sub>1-12</sub>アルキルスルホニル、  
 (20)(a)C<sub>1-6</sub>アルキル、(b)C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、(c)ハロゲン、(d)シアノ、(e)ヒドロキシル、(f)C<sub>1-6</sub>アルコキシ、(g)カルボキシル、(h)C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル、(i)ニトロ、(j)アミノ、(k)カルバモイルまたは(l)C<sub>1-6</sub>アルカノイルで置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリールチオ、  
 (21)(a)C<sub>1-6</sub>アルキル、(b)C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、(c)ハロゲン、(d)シアノ、(e)ヒドロキシル、(f)C<sub>1-6</sub>アルコキシ、(g)カルボキシル、(h)C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル、(i)ニトロ、(j)アミノ、(k)カルバモイルまたは(l)C<sub>1-6</sub>アルカノイルで置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリールスルフィニル、および  
 (22)(a)C<sub>1-6</sub>アルキル、(b)C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、(c)ハロゲン、(d)シアノ、(e)ヒドロキシル、(f)C<sub>1-6</sub>アル

コキシ、(g)カルボキシル、(h)C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル、(i)ニトロ、(j)アミノ、(k)カルバモイルまたは(l)C<sub>1-6</sub>アルカノイルで置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリールスルホニルから選ばれる基で置換されていてもよいC<sub>1-19</sub>炭化水素基、

【0105】(1)(a)C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、(b)ハロゲン、(c)シアノ、(d)ヒドロキシル、(e)C<sub>1-12</sub>アルコキシ、(f)カルボキシル、(g)C<sub>1-12</sub>アルコキシカルボニル、(h)ニトロ、(i)アミノ、(j)カルバモイルまたは(k)C<sub>1-12</sub>アルカノイルで置換されていてもよいC<sub>1-12</sub>アルキル、

(2)(a)C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、(b)ハロゲン、(c)シアノ、(d)ヒドロキシル、(e)C<sub>1-12</sub>アルコキシ、(f)カルボキシル、(g)C<sub>1-12</sub>アルコキシカルボニル、(h)ニトロ、(i)アミノ、(j)カルバモイルまたは(k)C<sub>1-12</sub>アルカノイルで置換されていてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル、

(3)ハロゲン、

(4)シアノ、

(5)(a)C<sub>1-12</sub>アルカノイル、(b)C<sub>6-14</sub>アリールカルボニルまたは(c)C<sub>7-19</sub>アラルキルカルボニルでアシル化されていてもよいヒドロキシル、

(6)C<sub>1-12</sub>アルコキシ、

(7)(a)C<sub>1-6</sub>アルキル、(b)C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、(c)ハロゲン、(d)シアノ、(e)ヒドロキシル、(f)C<sub>1-6</sub>アルコキシ、(g)カルボキシル、(h)C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル、(i)ニトロ、(j)アミノ、(k)カルバモイルまたは(l)C<sub>1-6</sub>アルカノイルで置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリールオキシ、

(8)カルボキシル、

(9)C<sub>1-12</sub>アルコキシカルボニル、

(10)ニトロ、

(11)C<sub>1-12</sub>アルキルで置換されていてもよいカルバモイル、

(12)C<sub>1-12</sub>アルカノイル、

(13)(a)C<sub>1-6</sub>アルキル、(b)C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、(c)ハロゲン、(d)シアノ、(e)ヒドロキシル、(f)C<sub>1-6</sub>アルコキシ、(g)カルボキシル、(h)C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル、(i)ニトロ、(j)アミノ、(k)カルバモイルまたは(l)C<sub>1-6</sub>アルカノイルで置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリール、

(14)(a)C<sub>1-6</sub>アルキル、(b)C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、(c)ハロゲン、(d)シアノ、(e)ヒドロキシル、(f)C<sub>1-6</sub>アルコキシ、(g)カルボキシル、(h)C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル、(i)ニトロ、(j)アミノ、(k)カルバモイルまたは(l)C<sub>1-6</sub>アルカノイルで置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリールカルボニル、

(15)(a)C<sub>1-6</sub>アルキル、(b)C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、(c)ハロゲン、(d)シアノ、(e)ヒドロキシル、(f)C<sub>1-6</sub>アルコキシ、(g)カルボキシル、(h)C<sub>1-6</sub>アルコキシカル

ボニル、(i)ニトロ、(j)アミノ、(k)カルバモイルまたは(l)C<sub>1-6</sub>アルカノイルで置換されていてもよい、窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子などから選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含む3ないし8員の複素環基、または6～8員の炭素環もしくは複素環基との縮合環基、

【0106】(16)-NR<sup>d'</sup>R<sup>e'</sup>〔R<sup>d'</sup>およびR<sup>e'</sup>は前記と同意義を示す〕、

(17)(a)C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、(b)ハロゲン、(c)シアノ、(d)ヒドロキシル、(e)C<sub>1-12</sub>アルコキシ、(f)カルボキシル、(g)C<sub>1-12</sub>アルコキシカルボニル、(h)ニトロ、(i)アミノ、(j)カルバモイルまたは(k)C<sub>1-12</sub>アルカノイルで置換されていてもよいC<sub>1-12</sub>アルキルチオ、

(18)(a)C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、(b)ハロゲン、(c)シアノ、(d)ヒドロキシル、(e)C<sub>1-12</sub>アルコキシ、(f)カルボキシル、(g)C<sub>1-12</sub>アルコキシカルボニル、(h)ニトロ、(i)アミノ、(j)カルバモイルまたは(k)C<sub>1-12</sub>アルカノイルで置換されていてもよいC<sub>1-12</sub>アルキルスルフィニル、

(19)(a)C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、(b)ハロゲン、(c)シアノ、(d)ヒドロキシル、(e)C<sub>1-12</sub>アルコキシ、(f)カルボキシル、(g)C<sub>1-12</sub>アルコキシカルボニル、(h)ニトロ、(i)アミノ、(j)カルバモイルまたは(k)C<sub>1-12</sub>アルカノイルで置換されていてもよいC<sub>1-12</sub>アルキルスルホニル、

(20)(a)C<sub>1-6</sub>アルキル、(b)C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、(c)ハロゲン、(d)シアノ、(e)ヒドロキシル、(f)C<sub>1-6</sub>アルコキシ、(g)カルボキシル、(h)C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル、(i)ニトロ、(j)アミノ、(k)カルバモイルまたは(l)C<sub>1-6</sub>アルカノイルで置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリールチオ、

(21)(a)C<sub>1-6</sub>アルキル、(b)C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、(c)ハロゲン、(d)シアノ、(e)ヒドロキシル、(f)C<sub>1-6</sub>アルコキシ、(g)カルボキシル、(h)C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル、(i)ニトロ、(j)アミノ、(k)カルバモイルまたは(l)C<sub>1-6</sub>アルカノイルで置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリールスルフィニル、および

(22)(a)C<sub>1-6</sub>アルキル、(b)C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、(c)ハロゲン、(d)シアノ、(e)ヒドロキシル、(f)C<sub>1-6</sub>アルコキシ、(g)カルボキシル、(h)C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル、(i)ニトロ、(j)アミノ、(k)カルバモイルまたは(l)C<sub>1-6</sub>アルカノイルで置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリールスルホニルから選ばれる基で置換されていてもよい、窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる原子を少なくとも1個有する5ないし8員複素環基、

⑤C<sub>1-19</sub>炭化水素オキシカルボニルで置換されていてもよいアミノ基、または

⑥エステル化されていてもよいカルボキシル基を示す。

【0107】R<sup>3</sup>は、

⑦水素原子、

②ハロゲン原子、

③(1)(a)  $C_{3-8}$ シクロアルキル、(b)ハロゲン、(c)シアノ、(d)ヒドロキシル、(e)  $C_{1-12}$ アルコキシ、(f)カルボキシル、(g)  $C_{1-12}$ アルコキシカルボニル、(h)ニトロ、(i)アミノ、(j)カルバモイルまたは(k)  $C_{1-12}$ アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{1-12}$ アルキル、

(2)(a)  $C_{3-8}$ シクロアルキル、(b)ハロゲン、(c)シアノ、(d)ヒドロキシル、(e)  $C_{1-12}$ アルコキシ、(f)カルボキシル、(g)  $C_{1-12}$ アルコキシカルボニル、(h)ニトロ、(i)アミノ、(j)カルバモイルまたは(k)  $C_{1-12}$ アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{3-8}$ シクロアルキル、

(3)ハロゲン、

(4)シアノ、

(5)(a)  $C_{1-12}$ アルカノイル、(b)  $C_{6-14}$ アリールカルボニルまたは(c)  $C_{7-19}$ アラルキルカルボニルでアシル化されていてもよいヒドロキシル、

(6)  $C_{1-12}$ アルコキシ、

(7)(a)  $C_{1-6}$ アルキル、(b)  $C_{3-8}$ シクロアルキル、(c)ハロゲン、(d)シアノ、(e)ヒドロキシル、(f)  $C_{1-6}$ アルコキシ、(g)カルボキシル、(h)  $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、(i)ニトロ、(j)アミノ、(k)カルバモイルまたは(1)  $C_{1-6}$ アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{6-14}$ アリールオキシ、

(8)カルボキシル、

(9)  $C_{1-12}$ アルコキシカルボニル、

(10)ニトロ、

(11)  $C_{1-12}$ アルキルで置換されていてもよいカルバモイル、

(12)  $C_{1-12}$ アルカノイル、

(13)(a)  $C_{1-6}$ アルキル、(b)  $C_{3-8}$ シクロアルキル、(c)ハロゲン、(d)シアノ、(e)ヒドロキシル、(f)  $C_{1-6}$ アルコキシ、(g)カルボキシル、(h)  $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、(i)ニトロ、(j)アミノ、(k)カルバモイルまたは(1)  $C_{1-6}$ アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{6-14}$ アリール、

(14)(a)  $C_{1-6}$ アルキル、(b)  $C_{3-8}$ シクロアルキル、(c)ハロゲン、(d)シアノ、(e)ヒドロキシル、(f)  $C_{1-6}$ アルコキシ、(g)カルボキシル、(h)  $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、(i)ニトロ、(j)アミノ、(k)カルバモイルまたは(1)  $C_{1-6}$ アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{6-14}$ アリールカルボニル、

(15)(a)  $C_{1-6}$ アルキル、(b)  $C_{3-8}$ シクロアルキル、(c)ハロゲン、(d)シアノ、(e)ヒドロキシル、(f)  $C_{1-6}$ アルコキシ、(g)カルボキシル、(h)  $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、(i)ニトロ、(j)アミノ、(k)カルバモイルまたは(1)  $C_{1-6}$ アルカノイルで置換されていてもよい、窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子などから選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含む3ないし8員の複素環基、または6~8員の炭素環もしくは複素環基との縮合環

基、

【0108】(16)  $-NR^dR^e$  [  $R^d$  および  $R^e$  は前記と同意義を示す ]、

(17)(a)  $C_{3-8}$ シクロアルキル、(b)ハロゲン、(c)シアノ、(d)ヒドロキシル、(e)  $C_{1-12}$ アルコキシ、(f)カルボキシル、(g)  $C_{1-12}$ アルコキシカルボニル、(h)ニトロ、(i)アミノ、(j)カルバモイルまたは(k)  $C_{1-12}$ アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{1-12}$ アルキルチオ、

(18)(a)  $C_{3-8}$ シクロアルキル、(b)ハロゲン、(c)シアノ、(d)ヒドロキシル、(e)  $C_{1-12}$ アルコキシ、(f)カルボキシル、(g)  $C_{1-12}$ アルコキシカルボニル、(h)ニトロ、(i)アミノ、(j)カルバモイルまたは(k)  $C_{1-12}$ アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{1-12}$ アルキルスルフィニル、

(19)(a)  $C_{3-8}$ シクロアルキル、(b)ハロゲン、(c)シアノ、(d)ヒドロキシル、(e)  $C_{1-12}$ アルコキシ、(f)カルボキシル、(g)  $C_{1-12}$ アルコキシカルボニル、(h)ニトロ、(i)アミノ、(j)カルバモイルまたは(k)  $C_{1-12}$ アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{1-12}$ アルキルスルホニル、

(20)(a)  $C_{1-6}$ アルキル、(b)  $C_{3-8}$ シクロアルキル、(c)ハロゲン、(d)シアノ、(e)ヒドロキシル、(f)  $C_{1-6}$ アルコキシ、(g)カルボキシル、(h)  $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、(i)ニトロ、(j)アミノ、(k)カルバモイルまたは(1)  $C_{1-6}$ アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{6-14}$ アリールチオ、

(21)(a)  $C_{1-6}$ アルキル、(b)  $C_{3-8}$ シクロアルキル、(c)ハロゲン、(d)シアノ、(e)ヒドロキシル、(f)  $C_{1-6}$ アルコキシ、(g)カルボキシル、(h)  $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、(i)ニトロ、(j)アミノ、(k)カルバモイルまたは(1)  $C_{1-6}$ アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{6-14}$ アリールスルフィニル、および

(22)(a)  $C_{1-6}$ アルキル、(b)  $C_{3-8}$ シクロアルキル、(c)ハロゲン、(d)シアノ、(e)ヒドロキシル、(f)  $C_{1-6}$ アルコキシ、(g)カルボキシル、(h)  $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、(i)ニトロ、(j)アミノ、(k)カルバモイルまたは(1)  $C_{1-6}$ アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{6-14}$ アリールスルホニルから選ばれる基で置換されていてもよい  $C_{1-19}$ 炭化水素基、

【0109】④(1)(a)  $C_{3-8}$ シクロアルキル、(b)ハロゲン、(c)シアノ、(d)ヒドロキシル、(e)  $C_{1-12}$ アルコキシ、(f)カルボキシル、(g)  $C_{1-12}$ アルコキシカルボニル、(h)ニトロ、(i)アミノ、(j)カルバモイルまたは(k)  $C_{1-12}$ アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{1-12}$ アルキル、

(2)(a)  $C_{3-8}$ シクロアルキル、(b)ハロゲン、(c)シアノ、(d)ヒドロキシル、(e)  $C_{1-12}$ アルコキシ、(f)カルボキシル、(g)  $C_{1-12}$ アルコキシカルボニル、(h)ニトロ、(i)アミノ、(j)カルバモイルまたは(k)  $C_{1-12}$ アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{3-8}$ シクロアルキ

ル、

(3)ハロゲン、

(4)シアノ、

(5)(a)  $C_{1-12}$  アルカノイル、(b)  $C_{6-14}$  アリールカルボニルまたは(c)  $C_{7-19}$  アラルキルカルボニルでアシル化されていてもよいヒドロキシル、

(6)  $C_{1-12}$  アルコキシ、

(7)(a)  $C_{1-6}$  アルキル、(b)  $C_{3-8}$  シクロアルキル、(c) ハロゲン、(d) シアノ、(e) ヒドロキシル、(f)  $C_{1-6}$  アルコキシ、(g) カルボキシル、(h)  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、(i) ニトロ、(j) アミノ、(k) カルバモイルまたは(l)  $C_{1-6}$  アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリールオキシ、

(8) カルボキシル、

(9)  $C_{1-12}$  アルコキシカルボニル、

(10) ニトロ、

(11)  $C_{1-12}$  アルキルで置換されていてもよいカルバモイル、

(12)  $C_{1-12}$  アルカノイル、

(13)(a)  $C_{1-6}$  アルキル、(b)  $C_{3-8}$  シクロアルキル、(c) ハロゲン、(d) シアノ、(e) ヒドロキシル、(f)  $C_{1-6}$  アルコキシ、(g) カルボキシル、(h)  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、(i) ニトロ、(j) アミノ、(k) カルバモイルまたは(l)  $C_{1-6}$  アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリール、

(14)(a)  $C_{1-6}$  アルキル、(b)  $C_{3-8}$  シクロアルキル、(c) ハロゲン、(d) シアノ、(e) ヒドロキシル、(f)  $C_{1-6}$  アルコキシ、(g) カルボキシル、(h)  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、(i) ニトロ、(j) アミノ、(k) カルバモイルまたは(l)  $C_{1-6}$  アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリールカルボニル、

(15)(a)  $C_{1-6}$  アルキル、(b)  $C_{3-8}$  シクロアルキル、(c) ハロゲン、(d) シアノ、(e) ヒドロキシル、(f)  $C_{1-6}$  アルコキシ、(g) カルボキシル、(h)  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、(i) ニトロ、(j) アミノ、(k) カルバモイルまたは(l)  $C_{1-6}$  アルカノイルで置換されていてもよい、窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子などから選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含む3ないし8員の複素環基、または6～8員の炭素環もしくは複素環基との縮合環基、

【0110】(16)  $-NR^dR^e$  [ $R^d$  および  $R^e$  は前記と同意義を示す]、

(17)(a)  $C_{3-8}$  シクロアルキル、(b) ハロゲン、(c) シアノ、(d) ヒドロキシル、(e)  $C_{1-12}$  アルコキシ、(f) カルボキシル、(g)  $C_{1-12}$  アルコキシカルボニル、(h) ニトロ、(i) アミノ、(j) カルバモイルまたは(k)  $C_{1-12}$  アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{1-12}$  アルキルチオ、

(18)(a)  $C_{3-8}$  シクロアルキル、(b) ハロゲン、(c) シアノ、(d) ヒドロキシル、(e)  $C_{1-12}$  アルコキシ、(f) カルボキシル、(g)  $C_{1-12}$  アルコキシカルボニル、(h) ニト

ロ、(i) アミノ、(j) カルバモイルまたは(k)  $C_{1-12}$  アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{1-12}$  アルキルスルフィニル、

(19)(a)  $C_{3-8}$  シクロアルキル、(b) ハロゲン、(c) シアノ、(d) ヒドロキシル、(e)  $C_{1-12}$  アルコキシ、(f) カルボキシル、(g)  $C_{1-12}$  アルコキシカルボニル、(h) ニトロ、(i) アミノ、(j) カルバモイルまたは(k)  $C_{1-12}$  アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{1-12}$  アルキルスルホニル、

(20)(a)  $C_{1-6}$  アルキル、(b)  $C_{3-8}$  シクロアルキル、(c) ハロゲン、(d) シアノ、(e) ヒドロキシル、(f)  $C_{1-6}$  アルコキシ、(g) カルボキシル、(h)  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、(i) ニトロ、(j) アミノ、(k) カルバモイルまたは(l)  $C_{1-6}$  アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリールチオ、

(21)(a)  $C_{1-6}$  アルキル、(b)  $C_{3-8}$  シクロアルキル、(c) ハロゲン、(d) シアノ、(e) ヒドロキシル、(f)  $C_{1-6}$  アルコキシ、(g) カルボキシル、(h)  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、(i) ニトロ、(j) アミノ、(k) カルバモイルまたは(l)  $C_{1-6}$  アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリールスルフィニル、および

(22)(a)  $C_{1-6}$  アルキル、(b)  $C_{3-8}$  シクロアルキル、(c) ハロゲン、(d) シアノ、(e) ヒドロキシル、(f)  $C_{1-6}$  アルコキシ、(g) カルボキシル、(h)  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、(i) ニトロ、(j) アミノ、(k) カルバモイルまたは(l)  $C_{1-6}$  アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリールスルホニルから選ばれる基で置換されていてもよい、窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる原子を少なくとも1個有する5ないし8員複素環基、

【0111】⑤(1)(a)  $C_{3-8}$  シクロアルキル、(b) ハロゲン、(c) シアノ、(d) ヒドロキシル、(e)  $C_{1-12}$  アルコキシ、(f) カルボキシル、(g)  $C_{1-12}$  アルコキシカルボニル、(h) ニトロ、(i) アミノ、(j) カルバモイルまたは(k)  $C_{1-12}$  アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{1-12}$  アルキル、

(2)(a)  $C_{3-8}$  シクロアルキル、(b) ハロゲン、(c) シアノ、(d) ヒドロキシル、(e)  $C_{1-12}$  アルコキシ、(f) カルボキシル、(g)  $C_{1-12}$  アルコキシカルボニル、(h) ニトロ、(i) アミノ、(j) カルバモイルまたは(k)  $C_{1-12}$  アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル、

(3) ハロゲン、

(4) シアノ、

(5)(a)  $C_{1-12}$  アルカノイル、(b)  $C_{6-14}$  アリールカルボニルまたは(c)  $C_{7-19}$  アラルキルカルボニルでアシル化されていてもよいヒドロキシル、

(6)  $C_{1-12}$  アルコキシ、

(7)(a)  $C_{1-6}$  アルキル、(b)  $C_{3-8}$  シクロアルキル、(c) ハロゲン、(d) シアノ、(e) ヒドロキシル、(f)  $C_{1-6}$  アルコキシ、(g) カルボキシル、(h)  $C_{1-6}$  アルコキシカルボ

ニル、(i)ニトロ、(j)アミノ、(k)カルバモイルまたは  
(l)  $C_{1-6}$  アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{6-14}$  ア  
リールオキシ、

(8)カルボキシル、

(9)  $C_{1-12}$  アルコキシ-カルボニル、

(10)ニトロ、

(11)  $C_{1-12}$  アルキルで置換されていてもよいカルバモイ  
ル、

(12)  $C_{1-12}$  アルカノイル、

(13) (a)  $C_{1-6}$  アルキル、(b)  $C_{3-8}$  シクロアルキル、(c)  
ハロゲン、(d)シアノ、(e)ヒドロキシル、(f)  $C_{1-6}$  アル  
コキシ、(g)カルボキシル、(h)  $C_{1-6}$  アルコキシ-カル  
ボニル、(i)ニトロ、(j)アミノ、(k)カルバモイルまた  
は(l)  $C_{1-6}$  アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{6-14}$   
アリール、

(14) (a)  $C_{1-6}$  アルキル、(b)  $C_{3-8}$  シクロアルキル、(c)  
ハロゲン、(d)シアノ、(e)ヒドロキシル、(f)  $C_{1-6}$  アル  
コキシ、(g)カルボキシル、(h)  $C_{1-6}$  アルコキシ-カル  
ボニル、(i)ニトロ、(j)アミノ、(k)カルバモイルまた  
は(l)  $C_{1-6}$  アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{6-14}$   
アリールカルボニル、

(15) (a)  $C_{1-6}$  アルキル、(b)  $C_{3-8}$  シクロアルキル、(c)  
ハロゲン、(d)シアノ、(e)ヒドロキシル、(f)  $C_{1-6}$  アル  
コキシ、(g)カルボキシル、(h)  $C_{1-6}$  アルコキシ-カル  
ボニル、(i)ニトロ、(j)アミノ、(k)カルバモイルまた  
は(l)  $C_{1-6}$  アルカノイルで置換されていてもよい、窒素  
原子、酸素原子もしくは硫黄原子などから選ばれる 1 な  
いし 4 個のヘテロ原子を含む 3 ないし 8 員の複素環基、  
または 6~8 員の炭素環もしくは複素環基との縮合環  
基、

【0112】(16)  $-NR^d R^e$  [ $R^d$  および  $R^e$  は前記  
と同意義を示す]、

(17) (a)  $C_{3-8}$  シクロアルキル、(b)ハロゲン、(c)シア  
ノ、(d)ヒドロキシル、(e)  $C_{1-12}$  アルコキシ、(f)カル  
ボキシル、(g)  $C_{1-12}$  アルコキシ-カルボニル、(h)ニト  
ロ、(i)アミノ、(j)カルバモイルまたは(k)  $C_{1-12}$  アル  
カノイルで置換されていてもよい  $C_{1-12}$  アルキルチオ、

(18) (a)  $C_{3-8}$  シクロアルキル、(b)ハロゲン、(c)シア  
ノ、(d)ヒドロキシル、(e)  $C_{1-12}$  アルコキシ、(f)カル  
ボキシル、(g)  $C_{1-12}$  アルコキシ-カルボニル、(h)ニト  
ロ、(i)アミノ、(j)カルバモイルまたは(k)  $C_{1-12}$  アル  
カノイルで置換されていてもよい  $C_{1-12}$  アルキルスルフ  
ィニル、

(19) (a)  $C_{3-8}$  シクロアルキル、(b)ハロゲン、(c)シア  
ノ、(d)ヒドロキシル、(e)  $C_{1-12}$  アルコキシ、(f)カル  
ボキシル、(g)  $C_{1-12}$  アルコキシ-カルボニル、(h)ニト  
ロ、(i)アミノ、(j)カルバモイルまたは(k)  $C_{1-12}$  アル  
カノイルで置換されていてもよい  $C_{1-12}$  アルキルスルホ  
ニル、

(20) (a)  $C_{1-6}$  アルキル、(b)  $C_{3-8}$  シクロアルキル、(c)

ハロゲン、(d)シアノ、(e)ヒドロキシル、(f)  $C_{1-6}$  アル  
コキシ、(g)カルボキシル、(h)  $C_{1-6}$  アルコキシ-カル  
ボニル、(i)ニトロ、(j)アミノ、(k)カルバモイルまた  
は(l)  $C_{1-6}$  アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{6-14}$   
アリールチオ、

(21) (a)  $C_{1-6}$  アルキル、(b)  $C_{3-8}$  シクロアルキル、(c)  
ハロゲン、(d)シアノ、(e)ヒドロキシル、(f)  $C_{1-6}$  アル  
コキシ、(g)カルボキシル、(h)  $C_{1-6}$  アルコキシ-カル  
ボニル、(i)ニトロ、(j)アミノ、(k)カルバモイルまた  
は(l)  $C_{1-6}$  アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{6-14}$   
アリールスルフィニル、および

(22) (a)  $C_{1-6}$  アルキル、(b)  $C_{3-8}$  シクロアルキル、(c)  
ハロゲン、(d)シアノ、(e)ヒドロキシル、(f)  $C_{1-6}$  アル  
コキシ、(g)カルボキシル、(h)  $C_{1-6}$  アルコキシ-カル  
ボニル、(i)ニトロ、(j)アミノ、(k)カルバモイルまた  
は(l)  $C_{1-6}$  アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{6-14}$   
アリールスルホニルから選ばれる基で置換されていても  
よい  $C_{1-19}$  炭化水素オキシ基、

【0113】⑤- $NR^4 R^5$  [ $R^4$  および  $R^5$  は、上記  
25) 記載と同意義を示す]、

⑦エステル化されていてもよいカルボキシル基、または  
⑧-S(O)<sub>m</sub>- $R''$  [ $R''$  は、

(A) (1) (a)  $C_{3-8}$  シクロアルキル、(b)ハロゲン、(c)シア  
ノ、(d)ヒドロキシル、(e)  $C_{1-12}$  アルコキシ、(f)カル  
ボキシル、(g)  $C_{1-12}$  アルコキシ-カルボニル、(h)ニト  
ロ、(i)アミノ、(j)カルバモイルまたは(k)  $C_{1-12}$  アル  
カノイルで置換されていてもよい  $C_{1-12}$  アルキル、

(2) (a)  $C_{3-8}$  シクロアルキル、(b)ハロゲン、(c)シア  
ノ、(d)ヒドロキシル、(e)  $C_{1-12}$  アルコキシ、(f)カル  
ボキシル、(g)  $C_{1-12}$  アルコキシ-カルボニル、(h)ニト  
ロ、(i)アミノ、(j)カルバモイルまたは(k)  $C_{1-12}$  アル  
カノイルで置換されていてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキ  
ル、

(3)ハロゲン、

(4)シアノ、

(5) (a)  $C_{1-12}$  アルカノイル、(b)  $C_{6-14}$  アリールカルボ  
ニルまたは(c)  $C_{7-19}$  アラルキルカルボニルでアシル化  
されていてもよいヒドロキシル、

(6)  $C_{1-12}$  アルコキシ、

(7) (a)  $C_{1-6}$  アルキル、(b)  $C_{3-8}$  シクロアルキル、(c)ハ  
ロゲン、(d)シアノ、(e)ヒドロキシル、(f)  $C_{1-6}$  アルコ  
キシ、(g)カルボキシル、(h)  $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボ  
ニル、(i)ニトロ、(j)アミノ、(k)カルバモイルまたは  
(l)  $C_{1-6}$  アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{6-14}$  ア  
リールオキシ、

(8)カルボキシル、

(9)  $C_{1-12}$  アルコキシ-カルボニル、

(10)ニトロ、

(11)  $C_{1-12}$  アルキルで置換されていてもよいカルバモイ  
ル、

- (12)  $C_{1-12}$  アルカノイル、  
 (13) (a)  $C_{1-6}$  アルキル、(b)  $C_{3-8}$  シクロアルキル、(c) ハロゲン、(d) シアノ、(e) ヒドロキシル、(f)  $C_{1-6}$  アルコキシ、(g) カルボキシル、(h)  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、(i) ニトロ、(j) アミノ、(k) カルバモイルまたは (l)  $C_{1-6}$  アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリール、  
 (14) (a)  $C_{1-6}$  アルキル、(b)  $C_{3-8}$  シクロアルキル、(c) ハロゲン、(d) シアノ、(e) ヒドロキシル、(f)  $C_{1-6}$  アルコキシ、(g) カルボキシル、(h)  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、(i) ニトロ、(j) アミノ、(k) カルバモイルまたは (l)  $C_{1-6}$  アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリールカルボニル、  
 (15) (a)  $C_{1-6}$  アルキル、(b)  $C_{3-8}$  シクロアルキル、(c) ハロゲン、(d) シアノ、(e) ヒドロキシル、(f)  $C_{1-6}$  アルコキシ、(g) カルボキシル、(h)  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、(i) ニトロ、(j) アミノ、(k) カルバモイルまたは (l)  $C_{1-6}$  アルカノイルで置換されていてもよい、窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子などから選ばれる 1 ないし 4 個のヘテロ原子を含む 3 ないし 8 員の複素環基、または 6 ～ 8 員の炭素環もしくは複素環基との縮合環基、  
 【0114】(16)  $-NR^dR^e$  [ $R^d$  および  $R^e$  は前記と同意義を示す]、  
 (17) (a)  $C_{3-8}$  シクロアルキル、(b) ハロゲン、(c) シアノ、(d) ヒドロキシル、(e)  $C_{1-12}$  アルコキシ、(f) カルボキシル、(g)  $C_{1-12}$  アルコキシカルボニル、(h) ニトロ、(i) アミノ、(j) カルバモイルまたは (k)  $C_{1-12}$  アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{1-12}$  アルキルチオ、  
 (18) (a)  $C_{3-8}$  シクロアルキル、(b) ハロゲン、(c) シアノ、(d) ヒドロキシル、(e)  $C_{1-12}$  アルコキシ、(f) カルボキシル、(g)  $C_{1-12}$  アルコキシカルボニル、(h) ニトロ、(i) アミノ、(j) カルバモイルまたは (k)  $C_{1-12}$  アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{1-12}$  アルキルスルフィニル、  
 (19) (a)  $C_{3-8}$  シクロアルキル、(b) ハロゲン、(c) シアノ、(d) ヒドロキシル、(e)  $C_{1-12}$  アルコキシ、(f) カルボキシル、(g)  $C_{1-12}$  アルコキシカルボニル、(h) ニトロ、(i) アミノ、(j) カルバモイルまたは (k)  $C_{1-12}$  アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{1-12}$  アルキルスルホニル、  
 (20) (a)  $C_{1-6}$  アルキル、(b)  $C_{3-8}$  シクロアルキル、(c) ハロゲン、(d) シアノ、(e) ヒドロキシル、(f)  $C_{1-6}$  アルコキシ、(g) カルボキシル、(h)  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、(i) ニトロ、(j) アミノ、(k) カルバモイルまたは (l)  $C_{1-6}$  アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリールチオ、  
 (21) (a)  $C_{1-6}$  アルキル、(b)  $C_{3-8}$  シクロアルキル、(c) ハロゲン、(d) シアノ、(e) ヒドロキシル、(f)  $C_{1-6}$  アルコキシ、(g) カルボキシル、(h)  $C_{1-6}$  アルコキシカル

- ボニル、(i) ニトロ、(j) アミノ、(k) カルバモイルまたは (l)  $C_{1-6}$  アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリールスルフィニル、および  
 (22) (a)  $C_{1-6}$  アルキル、(b)  $C_{3-8}$  シクロアルキル、(c) ハロゲン、(d) シアノ、(e) ヒドロキシル、(f)  $C_{1-6}$  アルコキシ、(g) カルボキシル、(h)  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、(i) ニトロ、(j) アミノ、(k) カルバモイルまたは (l)  $C_{1-6}$  アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリールスルホニルから選ばれる基で置換されていてもよい  $C_{1-19}$  炭化水素基、または  
 【0115】(B) (1) (a)  $C_{3-8}$  シクロアルキル、(b) ハロゲン、(c) シアノ、(d) ヒドロキシル、(e)  $C_{1-12}$  アルコキシ、(f) カルボキシル、(g)  $C_{1-12}$  アルコキシカルボニル、(h) ニトロ、(i) アミノ、(j) カルバモイルまたは (k)  $C_{1-12}$  アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{1-12}$  アルキル、  
 (2) (a)  $C_{3-8}$  シクロアルキル、(b) ハロゲン、(c) シアノ、(d) ヒドロキシル、(e)  $C_{1-12}$  アルコキシ、(f) カルボキシル、(g)  $C_{1-12}$  アルコキシカルボニル、(h) ニトロ、(i) アミノ、(j) カルバモイルまたは (k)  $C_{1-12}$  アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル、  
 (3) ハロゲン、  
 (4) シアノ、  
 (5) (a)  $C_{1-12}$  アルカノイル、(b)  $C_{6-14}$  アリールカルボニルまたは (c)  $C_{7-19}$  アラルキルカルボニルでアシル化されていてもよいヒドロキシル、  
 (6)  $C_{1-12}$  アルコキシ、  
 (7) (a)  $C_{1-6}$  アルキル、(b)  $C_{3-8}$  シクロアルキル、(c) ハロゲン、(d) シアノ、(e) ヒドロキシル、(f)  $C_{1-6}$  アルコキシ、(g) カルボキシル、(h)  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、(i) ニトロ、(j) アミノ、(k) カルバモイルまたは (l)  $C_{1-6}$  アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリールオキシ、  
 (8) カルボキシル、  
 (9)  $C_{1-12}$  アルコキシカルボニル、  
 (10) ニトロ、  
 (11)  $C_{1-12}$  アルキルで置換されていてもよいカルバモイル、  
 (12)  $C_{1-12}$  アルカノイル、  
 (13) (a)  $C_{1-6}$  アルキル、(b)  $C_{3-8}$  シクロアルキル、(c) ハロゲン、(d) シアノ、(e) ヒドロキシル、(f)  $C_{1-6}$  アルコキシ、(g) カルボキシル、(h)  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、(i) ニトロ、(j) アミノ、(k) カルバモイルまたは (l)  $C_{1-6}$  アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリール、  
 (14) (a)  $C_{1-6}$  アルキル、(b)  $C_{3-8}$  シクロアルキル、(c) ハロゲン、(d) シアノ、(e) ヒドロキシル、(f)  $C_{1-6}$  アルコキシ、(g) カルボキシル、(h)  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、(i) ニトロ、(j) アミノ、(k) カルバモイルまた



は(1)  $C_{1-6}$ アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{6-14}$ アリールカルボニル、

(15) (a)  $C_{1-6}$ アルキル、(b)  $C_{3-8}$ シクロアルキル、(c) ハロゲン、(d) シアノ、(e) ヒドロキシル、(f)  $C_{1-6}$ アルコキシ、(g) カルボキシル、(h)  $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、(i) ニトロ、(j) アミノ、(k) カルバモイルまたは(1)  $C_{1-6}$ アルカノイルで置換されていてもよい、窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子などから選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含む3ないし8員の複素環基、または6～8員の炭素環もしくは複素環基との縮合環基、

【0116】(16)  $-NR^dR^e$  [ $R^d$ および $R^e$ は前記と同意義を示す]、

(17) (a)  $C_{3-8}$ シクロアルキル、(b) ハロゲン、(c) シアノ、(d) ヒドロキシル、(e)  $C_{1-12}$ アルコキシ、(f) カルボキシル、(g)  $C_{1-12}$ アルコキシカルボニル、(h) ニトロ、(i) アミノ、(j) カルバモイルまたは(k)  $C_{1-12}$ アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{1-12}$ アルキルチオ、

(18) (a)  $C_{3-8}$ シクロアルキル、(b) ハロゲン、(c) シアノ、(d) ヒドロキシル、(e)  $C_{1-12}$ アルコキシ、(f) カルボキシル、(g)  $C_{1-12}$ アルコキシカルボニル、(h) ニトロ、(i) アミノ、(j) カルバモイルまたは(k)  $C_{1-12}$ アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{1-12}$ アルキルスルフィニル、

(19) (a)  $C_{3-8}$ シクロアルキル、(b) ハロゲン、(c) シアノ、(d) ヒドロキシル、(e)  $C_{1-12}$ アルコキシ、(f) カルボキシル、(g)  $C_{1-12}$ アルコキシカルボニル、(h) ニトロ、(i) アミノ、(j) カルバモイルまたは(k)  $C_{1-12}$ アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{1-12}$ アルキルスルホニル、

(20) (a)  $C_{1-6}$ アルキル、(b)  $C_{3-8}$ シクロアルキル、(c) ハロゲン、(d) シアノ、(e) ヒドロキシル、(f)  $C_{1-6}$ アルコキシ、(g) カルボキシル、(h)  $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、(i) ニトロ、(j) アミノ、(k) カルバモイルまたは(1)  $C_{1-6}$ アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{6-14}$ アリールチオ、

(21) (a)  $C_{1-6}$ アルキル、(b)  $C_{3-8}$ シクロアルキル、(c) ハロゲン、(d) シアノ、(e) ヒドロキシル、(f)  $C_{1-6}$ アルコキシ、(g) カルボキシル、(h)  $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、(i) ニトロ、(j) アミノ、(k) カルバモイルまたは(1)  $C_{1-6}$ アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{6-14}$ アリールスルフィニル、および

(22) (a)  $C_{1-6}$ アルキル、(b)  $C_{3-8}$ シクロアルキル、(c) ハロゲン、(d) シアノ、(e) ヒドロキシル、(f)  $C_{1-6}$ アルコキシ、(g) カルボキシル、(h)  $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、(i) ニトロ、(j) アミノ、(k) カルバモイルまたは(1)  $C_{1-6}$ アルカノイルで置換されていてもよい  $C_{6-14}$ アリールスルホニルから選ばれる基で置換されていてもよい、窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる原子を少なくとも1個有する5ないし8員複素環基を、mは

0、1または2を示す]で表わされる基を示す。

【0117】化合物B、とりわけ化合物Aは、優れたIL-6活性阻害作用およびiNOS誘導細胞からのNO産生抑制作用を有し、かつ毒性が低く、ヒトおよび哺乳動物（例えば、マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ブタ、ヒツジ、サル、チンパンジーなど）に対する安全なIL-6活性阻害剤またはNO産生抑制剤として使用することができる。さらに、化合物Bは、IL-6に起因する疾患、例えば、心筋症、心肥大、心筋梗塞、狭心症などの心疾患、慢性関節リウマチ、全身性エリスマトーデス、全身性強皮症、リウマチ熱、多発性筋炎、結節性動脈周囲炎、シェーグレン症候群、ベーチェット病、キャッスルマン病もしくは自己免疫性溶血性貧血などの各種自己免疫疾患、メサングウム増殖性腎炎、IgA腎炎、ループス腎炎、骨粗鬆症、アミロイドーシス、気管支喘息、アトピー性皮膚炎、乾癬、胸膜炎、潰瘍性大腸炎、アテローム硬化症、活動性慢性肝炎、アルコール性肝硬変症、通風もしくは各種脳炎などの炎症疾患、または多発性骨髄腫、心房内粘膜腫、腎癌、肺腺癌、悪性中皮腫、卵巣癌もしくは癌悪液質などの肉芽腫を伴う疾患に対する予防・治療剤またはNOに起因する疾患、例えば、動脈硬化症、心筋炎、心筋症、脳虚血性障害、アルツハイマー病、多発性硬化症、敗血症、慢性関節リウマチ、変形性関節症、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、潰瘍性大腸炎、糖尿病、糸球体腎炎、骨粗鬆症、肺炎、肝炎、移植片拒絶反応または疼痛に対する予防・治療薬などのような医薬として、ヒトおよび哺乳動物（例えば、マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ブタ、ヒツジ、サル、チンパンジーなど）に対して安全に使用することができる。化合物Bを医薬として用いる場合には、それ自体あるいは適宜の薬理的に許容される担体、賦形剤、希釈剤と混合し、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、粉剤などに成型して経口的に、例えば注射剤に成型して非経口的に投与される。

【0118】上記経口製剤、例えば錠剤を製造する際には、結合剤（例、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴールなど）、崩壊剤（例、デンプン、カルボキシメチルセルロールカルシウムなど）、賦形剤（例、乳糖、デンプンなど）、滑沢剤（例、ステアリン酸マグネシウム、タルクなど）などを適宜配合することができる。また、非経口製剤例えば注射剤を製造する際には、水性溶剤（例、蒸留水）、水溶性溶剤（例、生理的食塩水、リンゲル液など）、等張化剤（例、ブドウ糖、D-ソルビトール、D-マンニトール、塩化ナトリウムなど）、安定剤（例、ヒト血清アルブミンなど）、防腐剤（例、ベンジルアルコール、クロロブタノール、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、フェノールなど）、緩衝剤（例、リン酸塩緩衝液、酢酸ナトリウム緩衝液な

ど)、無痛化剤(例、塩化ベンザルコニウム、塩酸プロカインなど)などを適宜配合することができる。化合物Bの一日投与量は、対象疾患、対象のヒトまたは哺乳動物、症状等により異なるが、経口投与の場合は通常、例えば、ヒトまたは哺乳動物1kg体重当たり約1~100mg、さらに好ましくは約1~50mgであり、これを1~3回に分けて投与できる。非経口投与の場合は通常、例えば、ヒトまたは哺乳動物1kg体重当たり約0.1~10mg、さらに好ましくは約0.1~5mgを一日一回投与する。

【0119】以下に、本発明を参考例、実施例および試験例でより詳しく説明するが、これらは単なる実施例であって、本発明を限定するものではない。参考例および実施例で得られる化合物を〔表4〕~〔表5〕に示した。IRスペクトルは液膜またはKBr錠剤法により測定した。表中のPhはフェニル基を示す。

#### 【0120】

【参考例1】3,3-ジクロロ-2-ヘキサノイルアミノアクリロニトリル

松村らの方法〔Chem. Pharm. Bull., 24巻, 924頁(1976)〕に準じ、2-アミノ-3,3-ジクロロアクリロニトリル50.0gとヘキサン酸無水物84.9gから濃硫酸0.5mlを酸触媒に用いて、標記化合物の粗結晶81.4gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 0.91(t, J=7.0Hz, 3H), 1.25-1.45(m, 4H), 1.55-1.85(m, 2H), 2.35(t, J=7.5Hz, 2H), 6.83(bs, 1H)

同様の方法で、参考例5の化合物を製造した。

#### 【0121】

【参考例2】2-ベンゾイルアミノ-3,3-ジクロロアクリロニトリル

2-アミノ-3,3-ジクロロアクリロニトリル5.00gをジクロロメタン100mlに溶解し、氷冷下ベンゾイルクロリド5.64g、次いで無水塩化アルミニウム5.36gを加えた。0℃で1時間攪拌した後、水200mlを加えジクロロメタンで3回抽出した。抽出液を乾燥、濃縮し、その残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、展開溶媒:ジクロロメタン)にて精製した。次いで、ジクロロメタン/n-ヘキサンから再結晶して、標記化合物4.45gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 7.43-7.70(m, 4H), 7.84(d, 2H)

元素分析値(%):  $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{N}_2\text{OCl}_2$ として

計算値: C, 49.82; H, 2.51; N, 11.62

実測値: C, 49.97; H, 2.27; N, 11.70

同様の方法で、参考例3~4の化合物を製造した。

#### 【0122】

【参考例6】3,3-ジクロロ-2-メトキシカルボニルアミノアクリロニトリル

2-アミノ-3,3-ジクロロアクリロニトリル20.0gをクロロギ酸メチル200mlに加え、48時間加熱還

流した。反応終了後、減圧下濃縮し、その残渣を酢酸エチル/n-ヘキサンから再結晶して、標記化合物23.7gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 3.83(s, 3H), 6.26(bs, 1H)

元素分析値(%):  $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}_2$ として

計算値: C, 30.80; H, 2.07; N, 14.37

実測値: C, 30.71; H, 2.14; N, 14.30

#### 【0123】

【参考例7】N'-(1-シアノ-2,2-ジクロロビニル)ウレイド酢酸ブチル

参考例2と同様の方法で、2-アミノ-3,3-ジクロロアクリロニトリル20.92gとイソシアナート酢酸ブチル24.0gに無水塩化アルミニウム20.37gを作用させて、標記化合物23.6gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 0.94(t, 3H), 1.25-1.48(m, 2H), 1.56-1.73(m, 2H), 4.05(d, 2H), 4.17(t, 2H), 6.12(t, 1H), 7.21(bs, 1H)

元素分析値(%):  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}_2$ として

計算値: C, 40.83; H, 4.45; N, 14.29

実測値: C, 40.64; H, 4.55; N, 14.25

#### 【0124】

【参考例8】2-アセチルアミノ-3,3-ビス(ベンチルチオ)アクリロニトリル

松村らの方法〔Chem. Pharm. Bull., 24巻, 948頁(1976)〕に準じ、2-アセチルアミノ-3,3-ジクロロアクリロニトリル2.00gとペンタンチオール2.56gから標記化合物3.44gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 0.90(t, J=7.3Hz, 6H), 1.15-1.50(m, 8H), 1.50-1.75(m, 4H), 2.14(s, 3H), 2.85(t, J=7.4Hz, 2H), 2.91(t, J=7.5Hz, 2H), 7.30(bs, 1H)

元素分析値(%):  $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ として

計算値: C, 57.28; H, 8.33; N, 8.91

実測値: C, 57.06; H, 8.36; N, 8.67

同様の方法で、参考例9~13、16の化合物を製造した。

#### 【0125】

【参考例14】3,3-ビス(メチルチオ)-2-クロロアセチルアミノアクリロニトリル

2-アミノ-3,3-ビス(メチルチオ)アクリロニトリル9.98gのジクロロメタン溶液100mlに、クロロ酢酸クロリド7.39gを加え、氷冷下10分間攪拌した後、塩化アルミニウム8.72gを加えて、室温で1時間攪拌した。この反応液に氷水を加え反応を停止させ、更に有機層を冷水で3回洗浄した。次いでこの有機層を乾燥、濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、展開溶媒:酢酸エチル/n-ヘキサン=3/1)にて精製し、更にジクロロメタン/n-ヘキサン=1/2から再結晶することにより標記化合物8.86gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 2.47(s, 3H), 2.48(s, 3H), 4.17(s, 2

H), 8.23(bs, 1H)

元素分析値(%):  $C_7H_9N_2OS_2Cl$ として

計算値: C, 35.51; H, 3.83; N, 11.83

実測値: C, 35.33; H, 3.74; N, 11.68

同様の方法で、参考例15の化合物を製造した。

#### 【0126】

【参考例17】2-メチル-5-ベンチルチオ-4-オキサゾールカルボニトリル

ル松村らの方法〔Chem. Pharm. Bull., 21巻, 924頁(1976)〕に準じ、2-アセチルアミノ-3,3-ビス(ベンチルチオ)アクリロニトリル1.99gに炭酸銀6.98gを作用させて、標記化合物1.25gを得た。

$^1H-NMR(CDCl_3)$   $\delta$ : 0.91(t, J=7.2Hz, 3H), 1.24-1.52(m, 4H), 1.67(qin, J=7.0Hz, 2H), 2.50(s, 3H), 2.99(t, J=7.2Hz, 2H)

元素分析値(%):  $C_{10}H_{14}N_2OS$ として

計算値: C, 57.11; H, 6.71; N, 13.32

実測値: C, 56.98; H, 6.72; N, 13.34

同様の方法で、参考例18~21、23~26の化合物を製造した。

#### 【0127】

【参考例27】2-メチル-5-フェネチルチオ-4-オキサゾールカルボニトリル

フェネチルメルカプタン0.98gのエタノール溶液20mlに、ナトリウムエチラート0.41gを加え、室温で15分間攪拌した溶液を、2-メチル-5-メチルスルホニル-4-オキサゾールカルボニトリル1.0gのエタノール溶液20mlに徐々に添加し、室温で2.5時間攪拌した。この反応液の溶媒を留去して得られる残渣に酢酸エチルと水を加えて塩分を除去し、有機層を乾燥、濃縮して黄色の油状物を得た。これをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、展開溶媒: 酢酸エチル/n-ヘキサン=1/10)により精製して、標記化合物1.13gを得た。

$^1H-NMR(CDCl_3)$   $\delta$ : 2.45(s, 3H), 2.99(t, J=7.5Hz, 2H), 3.25(t, J=7.5Hz, 2H), 7.15-7.35(m, 5H)

元素分析値(%):  $C_{13}H_{12}N_2OS$ として

計算値: C, 63.91; H, 4.95; N, 11.47

実測値: C, 63.89; H, 4.93; N, 11.44

同様の方法で、参考例30、31、53、72、85~103、107、110の化合物を製造した。

#### 【0128】

【参考例28】2-メチル-5-(3-フェニルプロピルチオ)-4-オキサゾールカルボニトリル

実施例1で製造した2-メチル-5-メチルスルホニル-4-オキサゾールカルボニトリル0.93gにメタノール20mlを加え加熱溶解した後、硫化ナトリウム・9水和物1.32gを加えた。引き続き1-ブロモ-3-フェニルプロパン1.0gを加え2時間50℃にて攪拌した後、酢酸エチル100mlを加え、水50mlで洗浄を

2回行った。有機層を乾燥、濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、展開溶媒: 酢酸エチル/n-ヘキサン=1/3)にて精製することにより、標記化合物0.72gを得た。

$^1H-NMR(CDCl_3)$   $\delta$ : 1.96(t, 2H), 2.47(s, 3H), 2.77(t, 2H), 2.96(t, 2H), 7.15-7.32(m, 5H)

元素分析値(%):  $C_{14}H_{14}N_2OS$ として

計算値: C, 65.09; H, 5.46; N, 10.84

実測値: C, 65.12; H, 5.52; N, 10.74

同様の方法で、参考例29、32~52、75~81の化合物を製造した。

#### 【0129】

【参考例54】5-メチルチオ-2-トリフルオロメチル-4-オキサゾールカルボニトリル

3,3-ジクロロ-2-トリフルオロアセチルアミノアクリロニトリル5.8gをN,N-ジメチルホルムアミド60mlに溶解した後、硫化ナトリウム・9水和物12.5gを水8mlに溶解したものを氷冷下にて滴下し30分間攪拌を行った。よう化メチル7.5gを加えて更に30分間氷冷下で攪拌した。その後、水200mlを加え酢酸エチル200mlで2回抽出した。酢酸エチル層を水100mlにて洗浄した後、乾燥、濃縮し、その残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、展開溶媒: 酢酸エチル/n-ヘキサン=1/3)にて精製することにより、標記化合物4.98gを得た。

$^1H-NMR(CDCl_3)$   $\delta$ : 2.75(s, 3H)

元素分析値(%):  $C_6H_3N_2OSF_3$ として

計算値: C, 34.62; H, 1.45; N, 13.46

実測値: C, 34.51; H, 1.44; N, 13.17

同様の方法で、参考例22、55~60の化合物を製造した。

#### 【0130】

【参考例61】5-メチルチオ-2-フタルイミドメチル-4-オキサゾールカルボニトリル

2-クロロメチル-5-メチルチオ-4-オキサゾールカルボニトリル0.20gのN,N-ジメチルホルムアミド溶液20mlに、氷冷下、フタルイミドカリウム0.22gのN,N-ジメチルホルムアミド溶液10mlを徐々に加え、室温で2時間攪拌した後、反応液に水100mlを加えて希釈し、酢酸エチルで3回抽出した。この抽出液を乾燥、濃縮して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、展開溶媒: 酢酸エチル/n-ヘキサン=2/5)により精製して、標記化合物0.23gを得た。

$^1H-NMR(CDCl_3)$   $\delta$ : 2.61(s, 3H), 4.97(s, 2H), 7.75-7.85(m, 2H), 7.85-7.98(m, 2H)

元素分析値(%):  $C_{14}H_9N_3O_3S$ として

計算値: C, 56.18; H, 3.03; N, 14.04

実測値: C, 56.01; H, 3.02; N, 13.72

#### 【0131】

【参考例62】4-ヒドロキシメチル-2-メチル-5-メチルチオオキサゾール

参考例26で製造した2-メチル-5-メチルチオ-4-オキサゾールカルボン酸メチル2.00gを乾燥テトラヒドロフラン25mlに溶解し、氷冷下、水素化リチウムアルミニウム0.34gを少しずつ添加した。氷冷下2時間攪拌した後、水0.34ml、15%水酸化ナトリウム水溶液0.34ml、さらに水1mlを加えた。30分攪拌した後、反応液を濾過して不溶物を除き、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、展開溶媒：酢酸エチル）にて精製することにより、標記化合物0.73gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 2.37(s,3H), 2.46(s,3H), 3.25(bs,1H), 4.57(d, J=4.2Hz, 2H) 元素分析値(%) :  $\text{C}_6\text{H}_9\text{NO}_2\text{S}$ として

計算値 : C, 45.27; H, 5.70; N, 8.80

実測値 : C, 45.42; H, 5.61; N, 8.79

同様の方法で、参考例67の化合物を製造した。

【0132】

【参考例63】安息香酸 2-メチル-5-メチルチオ-4-オキサゾリルメチルエステル

参考例62で製造した4-ヒドロキシメチル-2-メチル-5-メチルチオオキサゾール0.360gと塩化ベンゾイル0.380gをジクロロメタン10mlに溶解し、氷冷下トリエチルアミン0.310gのジクロロメタン(1ml)溶液を滴下した。室温で一晩攪拌した後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで2回抽出した。抽出液を、乾燥、濃縮後、その残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、展開溶媒：酢酸エチル/n-ヘキサン=1/2）にて精製することにより、標記化合物0.533gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 2.40(s,3H), 2.48(s,3H), 5.27(s,2H), 7.42(t, J=7.5Hz, 2H), 7.55(t, J=7.5Hz, 1H), 8.07(d, J=7.5Hz, 2H)

元素分析値(%) :  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$ として

計算値 : C, 59.30; H, 4.98; N, 5.32

実測値 : C, 59.23; H, 5.11; N, 5.28

【0133】

【参考例64】

(A) 4-(4-クロロフェニルオキシメチル)-2-メチル-5-メチルチオオキサゾール

(B) 4-(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニルメチル)-2-メチル-5-メチルチオオキサゾール

参考例62で製造した4-ヒドロキシメチル-2-メチル-5-メチルチオオキサゾール0.606g、p-クロロフェノール0.636g、トリフェニルホスフィン1.50gを乾燥テトラヒドロフラン20mlに溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル0.995gを滴下した。氷冷下、1時間攪拌した後、反応液を濃縮した。残渣を2回カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、展

開溶媒：1回目 酢酸エチル/n-ヘキサン=1/2, 2回目 ジクロロメタン）に付し、標記化合物(A) 0.213g(油状物)と(B) 0.449g(固体)を得た。(B)はジクロロメタン/n-ヘキサンから再結晶を行った。

(A)  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 2.37(s,3H), 2.47(s,3H), 4.93(s,2H), 6.95(d, J=6.8Hz, 2H), 7.23(d, J=6.8Hz, 2H)

(B)  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 2.34(s,3H), 2.43(s,3H), 3.80(s,2H), 6.89(d, J=9.0Hz, 1H), 7.10(m, 2H), 9.66(s, 1H)

元素分析値(%) :  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{NO}_2\text{SCl}$ として

計算値 : C, 53.43; H, 4.48; N, 5.19

実測値 : C, 53.01; H, 4.39; N, 4.94

【0134】

【参考例65】4-ブロモメチル-2-メチル-5-メチルチオオキサゾール

参考例62で製造した4-ヒドロキシメチル-2-メチル-5-メチルチオオキサゾール1.76gとトリフェニルホスフィン4.37gを乾燥テトラヒドロフラン25mlに溶解し、氷冷下、四臭化炭素4.05gを添加した。氷冷下、1.5時間攪拌した後、不溶の固体を濾過により除き、濾液を濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、展開溶媒：酢酸エチル/n-ヘキサン=1/2）にて精製することにより、標記化合物1.95gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 2.39(s,3H), 2.46(s,3H), 4.41(s,2H)

【0135】

【参考例66】ブチル 4-(2-メチル-5-メチルチオオキサゾリル) ケトン

2-メチル-5-メチルチオ-4-オキサゾールカルボニトリル1.0gのN,N-ジメチルホルムアミド溶液10mlに、ドライアイス-エタノール浴中、窒素気流下、1.6M n-ブチルリチウム-n-ヘキサン溶液2.1mlを加えて攪拌し、これを1.5時間かけて室温まで昇温し、更に10分間攪拌した。反応液の溶媒を留去して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、展開溶媒：酢酸エチル/n-ヘキサン=1/9）により精製して、標記化合物0.23gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 0.93(t, J=7.2Hz, 3H), 1.38(m, J=7.4Hz, 2H), 1.67(qin, J=7.4Hz, 2H), 2.49(s, 3H), 2.56(s, 3H), 1.67(t, J=7.5Hz, 2H)

元素分析値(%) :  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$ として

計算値 : C, 56.31; H, 7.09; N, 6.57

実測値 : C, 56.16; H, 7.04; N, 6.86

【0136】

【参考例68】4-クロロメチル-2-メチル-5-フェニルチオオキサゾール

参考例67で製造した4-ヒドロキシメチル-2-メチル-5-フェニルチオオキサゾール3.02gをクロロ

ホルム50mlに溶解し、氷冷下、塩化チオニル3.24gを滴下した。氷冷下0.5時間攪拌した後、反応液を濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、展開溶媒：酢酸エチル／*n*-ヘキサン＝1／2）にて精製することにより、標記化合物2.25gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.47(s, 3H), 4.55(s, 2H), 7.17-7.33(m, 5H)

元素分析値(%) :  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{NOSCl}$ として  
計算値 : C, 55.11; H, 4.20; N, 5.84  
実測値 : C, 54.85; H, 4.12; N, 6.10

【0137】

【参考例69】2-メチル-5-フェニルチオ-4-オキサゾールアセトニトリル

参考例68で製造した4-クロロメチル-2-メチル-5-フェニルチオオキサゾール1.00gをジメチルスルホキシド7mlに溶解し、シアン化ナトリウム0.31gを加え、室温で一晩攪拌した。反応液を食塩水にかけ、酢酸エチルで3回抽出した。抽出液を乾燥、濃縮し、その残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、展開溶媒：酢酸エチル／*n*-ヘキサン＝1／2）にて精製することにより、標記化合物0.656gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.48(s, 3H), 3.68(s, 2H), 7.19-7.34(m, 5H)

元素分析値(%) :  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}$ として  
計算値 : C, 62.59; H, 4.38; N, 12.16  
実測値 : C, 62.32; H, 4.39; N, 11.93

【0138】

【参考例71】*N*-イソブチル-（4-シアノ-2-メチル-5-オキサゾリル）チオアセトアミド

参考例70で製造した（4-シアノ-2-メチル-5-オキサゾリル）チオグリコール酸0.79gをジクロロメタン16mlに溶解し、氷冷下、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBt）0.60g、1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）-カルボジイミド塩酸塩（WSCD-HCl）0.84g、イソブチルアミン0.32gを順に加え1時間攪拌した後、反応液を減圧下乾固した。この残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、展開溶媒：メタノール／クロロホルム＝1／50）にて精製し、標記化合物1.00gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.92(d, 6H), 1.84(m, 1H), 2.50(s, 3H), 3.14(t, 2H), 3.65(s, 2H), 6.55(broad, 1H)

元素分析値(%) :  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ として  
計算値 : C, 52.15; H, 5.97; N, 16.59  
実測値 : C, 50.34; H, 5.84; N, 15.77

同様に参考例74の化合物を製造した。

【0139】

【参考例82】4-シアノ-5-メチルチオ-2-オキサゾールカルボヒドラジド

参考例54と同様の方法で製造した4-シアノ-5-メチルチオ-2-オキサゾールカルボン酸メチル1.49gをメタノール30mlに溶解し、室温にてヒドラジンヒドラート1.87gを加えた。1時間室温で攪拌した後、析出した結晶を濾取、乾燥することにより標記化合物0.77gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.74(s, 3H), 4.09(s, 2H), 8.11(s, 1H)

元素分析値(%) :  $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ として  
計算値 : C, 36.36; H, 3.05; N, 28.27  
実測値 : C, 36.28; H, 3.06; N, 28.32

【0140】

【参考例83】4-シアノ-*N'*-ホルミル-5-メチルチオ-2-オキサゾールカルボヒドラジド

参考例82で製造した4-シアノ-5-メチルチオ-2-オキサゾールカルボヒドラジド1.18gをギ酸15mlに溶解し1時間加熱還流した。反応液を減圧下乾固し、メタノール50mlを加えると結晶化した。これを濾取、乾燥することにより標記化合物0.53gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.75(s, 3H), 8.12(s, 1H), 10.2(s, 1H), 11.1(s, 1H)

元素分析値(%) :  $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ として  
計算値 : C, 37.17; H, 2.67; N, 24.77

実測値 : C, 37.09; H, 2.66; N, 24.79

【0141】

【参考例84】5-メチルチオ-2-（2-〔1,3,4〕-オキサジアゾリル）-4-オキサゾールカルボニトリル

参考例83で製造した4-シアノ-*N'*-ホルミル-5-メチルチオ-2-オキサゾールカルボヒドラジド1.12gにキシレン250mlを入れ、五酸化二リン0.7gを加えてモレキュラシーブ3A充填のソックスレーで脱水しながら3時間加熱還流を行った。反応液を減圧下留去し酢酸エチルに溶解するものをカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、展開溶媒：酢酸エチル／*n*-ヘキサン＝1／2）にて精製し、標記化合物0.17gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.80(s, 3H), 8.63(s, 1H)

元素分析値(%) :  $\text{C}_7\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ として  
計算値 : C, 40.38; H, 1.94; N, 26.91  
実測値 : C, 40.08; H, 1.98; N, 26.80

【0142】

【参考例105】*N*-4-〔5-（4-シアノ-2-メチルオキサゾリル）チオ〕フェニルメタンスルホンアミド

参考例103で製造した5-（4-アミノフェニルチオ）-2-メチル-4-オキサゾールカルボニトリル0.6gをピリジン10mlに溶解し、メタンスルホン

クロリド0.39gを加えて、室温で7時間撹拌した。減圧下でピリジンを留去した後、残留物をクロロホルム50mlに溶解し、水50mlで洗浄を2回行った。有機層を乾燥、濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、展開溶媒：クロロホルム／酢酸エチル＝10／1）にて精製した。次いでn-ヘキサン／トルエンから再結晶して、標記化合物0.62gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.48(s, 3H), 3.06(s, 3H), 6.83(b, 1H), 7.20-7.28(m, 2H), 7.50-7.56(m, 2H)

元素分析値(%) :  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$ として

計算値 : C, 46.59; H, 3.58; N, 13.58

実測値 : C, 46.65; H, 3.48; N, 13.55

同様の方法で、参考例106の化合物を製造した。

#### 【0143】

【参考例111】N-3-[5-(4-シアノ-2-メチルオキサゾール)]チオフェニル-N'-プロピルウレア

参考例110で製造した5-(3-アミノフェニルチオ)-2-メチル-4-オキサゾールカルボニトリル0.5gとn-プロピルイソシアナート0.84gをクロロホルム20mlに溶解する。これに塩化アルミニウム0.04gを加え、室温で一昼夜撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、展開溶媒：ジクロロメタン／n-ヘキサン／酢酸エチル＝2／2／1）にて精製した。次いでトルエンから再結晶を行い、標記化合物0.57gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.97(t, 3H), 1.54-1.65(m, 2H), 2.46(s, 3H), 3.26(dt, 2H), 5.12(b, 1H), 6.96-7.68(m, 4H), 8.29(dd, 1H)

元素分析値(%) :  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ として

計算値 : C, 56.95; H, 5.10; N, 17.71

実測値 : C, 56.98; H, 5.06; N, 17.78

同様の方法で、参考例104, 108, 109の化合物を製造した。

#### 【0144】

【実施例1】2-メチル-5-メチルスルホニル-4-オキサゾールカルボニトリル

2-メチル-5-メチルチオ-4-オキサゾールカルボニトリル1.0gをクロロホルム400mlに加えた。氷冷下m-クロロ安息香酸28.0gを加え、室温下で2時間撹拌した後に還流撹拌を4時間行った。反応液を10%チオ硫酸ナトリウム水溶液で2回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で3回洗浄した。有機層を乾燥、濃縮し、残留物をジエチルエーテルにて洗浄を行い、減圧下で乾燥することにより、粗結晶として標記化合物9.8gを得た。なお、粗結晶の一部をトルエンから再結晶して純品を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.65(s, 3H), 3.30(s, 3H)

元素分析値(%) :  $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ として

計算値 : C, 38.71; H, 3.25; N, 15.05

実測値 : C, 39.16; H, 3.31; N, 14.59

同様の方法で、実施例2~19, 21~55, 65, 75~78, 84~86, 99, 100, 116, 117, 119~121, 123, 125~128, 130, 142~146, 148~154, 157, 159, 160, 162, 164, 165, 167, 181~183, 185~187の化合物を製造した。

#### 【0145】

【実施例20】5-メチルスルホニル-2-フェニル-4-オキサゾールカルボキサミド

5-メチルチオ-2-フェニル-4-オキサゾールカルボキサミド0.13gの酢酸溶液5mlに30%過酸化水素水0.23gと酢酸25mlとの混合液を加え、油浴中70℃で7時間撹拌した。これに0.5%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチル200mlを加えて抽出し、抽出液を乾燥、濃縮した。この残渣をメタノールから再結晶することにより、標記化合物0.10gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.52(s, 3H), 7.58-7.88(m, 4H), 7.97(bs, 2H), 8.06-8.18(m, 2H)

元素分析値(%) :  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ として

計算値 : C, 49.62; H, 3.79; N, 10.52

実測値 : C, 49.48; H, 3.54; N, 10.65

#### 【0146】

##### 【実施例56】

(A) 5-メチルスルホニル-2-(4-ニトロベンジル)-4-オキサゾールカルボニトリル

(B) 5-メチルスルホニル-2-(2-ニトロベンジル)-4-オキサゾールカルボニトリル

硝酸ナトリウム0.39gの濃硫酸溶液6mlを氷冷下撹拌し、これに2-ベンジル-5-メチルスルホニル-4-オキサゾールカルボニトリル1.01gを徐々に添加した。1時間の氷冷下撹拌後、氷水50gを加えて反応液を希釈し、ジクロロメタンで3回抽出した。この抽出液を乾燥、濃縮し、その残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、展開溶媒：酢酸エチル／n-ヘキサン／ジクロロメタン＝1／1／1）により分離精製し、次いでそれぞれジクロロメタン／n-ヘキサン＝1／1から再結晶して標記化合物(A)0.84gと(B)0.37gを得た。

(A)  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.29(s, 3H), 4.35(s, 2H), 7.53(d, J=8.7Hz, 2H), 8.26(d, J=8.7Hz, 2H)

元素分析値(%) :  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ として

計算値 : C, 46.90; H, 2.95; N, 13.67

実測値 : C, 46.35; H, 2.89; N, 13.39

(B)  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.31(s, 3H), 4.59(s, 2H), 7.45-7.80(m, 3H), 8.15-8.30(m, 1H)

元素分析値(%) :  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ として

計算値 : C, 46.90; H, 2.95; N, 13.67

実測値: C, 46.48; H, 3.10; N, 13.43

【0147】

【実施例58】2-ブロモ-5-メチルスルホニル-4-オキサゾールカルボニトリル  
5-メチルスルホニル-4-オキサゾールカルボニトリル0.30gのテトラヒドロフラン溶液30mlに、ドライアイス-エタノール浴中、窒素気流下、1.6M n-ブチルリチウム-n-ヘキサン溶液1.2mlを加えて30分間攪拌した。これに、臭素0.31gを滴下し、同条件にて更に30分間攪拌後、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて反応を停止させ、酢酸エチルで3回抽出した。この抽出液を乾燥、濃縮して得た残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、展開溶媒：クロロホルム）により精製して、標記化合物0.07gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 3.34(s, 3H)

元素分析値(%):  $\text{C}_5\text{H}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{SBr}$ として

計算値: C, 23.92; H, 1.20; N, 11.16

実測値: C, 24.00; H, 1.15; N, 11.05

【0148】

【実施例59】2-メチルアミノ-5-メチルスルホニル-4-オキサゾールカルボニトリル  
2-ブロモ-5-メチルスルホニル-4-オキサゾールカルボニトリル1.0gのジクロロメタン溶液80mlに、氷冷下、40%メチルアミンメタノール溶液0.33gとトリエチルアミン0.42gの混合溶液を滴下し、室温で2時間攪拌した。この反応液の溶媒を留去して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、展開溶媒：酢酸エチル/n-ヘキサン/ジクロロメタン=1/1/1）により精製し、標記化合物0.68gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 3.10(d, J=5.1Hz, 3H), 3.23(s, 3H), 5.22(bs, 1H)

元素分析値(%):  $\text{C}_6\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ として

計算値: C, 35.82; H, 3.51; N, 20.88

実測値: C, 35.57; H, 3.53; N, 20.68

同様の方法で、実施例60、61の化合物を製造した。

【0149】

【実施例62】2-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-5-メチルスルホニル-4-オキサゾールカルボニトリル

2-クロロメチル-5-メチルスルホニル-4-オキサゾールカルボニトリル0.23gのジクロロメタン溶液60mlに、氷冷下、ベンジルメチルアミン0.15gとトリエチルアミン0.13gのジクロロメタン溶液20mlを徐々に加え、これを一晩加熱還流した。反応液の溶媒を留去して得られた黄色残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、展開溶媒：酢酸エチル/n-ヘキサン/ジクロロメタン=1/1/1）により精製し、標記

化合物0.03gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 2.43(s, 3H), 3.29(s, 3H), 3.67(s, 2H), 3.83(s, 2H), 7.25-7.40(m, 5H)

元素分析値(%):  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ として

計算値: C, 55.07; H, 4.95; N, 13.76

実測値: C, 55.26; H, 4.96; N, 13.50

同様の方法で、実施例131~133の化合物を製造した。

【0150】

【実施例63】5-メチルスルホニル-2-(4-フェニル-1-ピペラジニルメチル)-4-オキサゾールカルボニトリル

2-クロロメチル-5-メチルスルホニル-4-オキサゾールカルボニトリル0.30gのアセトニトリル溶液50mlに、よう化カリウム0.05g、フェニルピペラジン0.23g、および炭酸カリウム0.20gを加え、室温で30分間攪拌した。この反応液を濾過し、溶媒を留去して得られた黄色残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、展開溶媒：酢酸エチル/n-ヘキサン/ジクロロメタン=1/1/1）により精製し、次いでジクロロメタン/n-ヘキサン=1/1から再結晶して標記化合物0.48gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 2.78(t, J=4.9Hz, 4H), 3.24(t, J=5.0Hz, 4H), 3.33(s, 3H), 3.89(s, 2H), 6.83-7.00(m, 3H), 7.22-7.33(m, 2H)

元素分析値(%):  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ として

計算値: C, 55.48; H, 5.24; N, 16.17

実測値: C, 55.27; H, 5.25; N, 16.14

【0151】

【実施例64】

(A) 2-(4-メチルフェニルスルホニルメチル)-5-メチルスルホニル-4-オキサゾールカルボニトリル

(B) 5-(4-メチルフェニルスルホニル)-2-(4-メチルフェニルスルホニルメチル)-4-オキサゾールカルボニトリル

2-クロロメチル-5-メチルスルホニル-4-オキサゾールカルボニトリル0.16gのN,N-ジメチルホルムアミド溶液30mlに、氷冷下、p-トルエンスルフィン酸ナトリウム0.19gを加え、室温で20分間攪拌した後、反応液に水100mlを加えて希釈し、酢酸エチルで3回抽出した。この抽出液を乾燥、濃縮して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、展開溶媒：酢酸エチル/n-ヘキサン=1/2）により精製し、次いでジクロロメタン/n-ヘキサンから再結晶して標記化合物(A)0.12gと(B)0.03gを得た。

(A)  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 2.50(s, 3H), 3.30(s, 3H), 4.64(s, 2H), 7.42(d, J=8.6Hz, 2H), 7.72(d, J=8.6Hz, 2H)

元素分析値(%):  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ として

計算値: C, 45.87; H, 3.55; N, 8.23

実測値: C, 45.69; H, 3.56; N, 8.29

(B)  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.48(s, 3H), 2.50(s, 3H), 4.54(s, 2H), 7.32(d, J=8.6Hz, 2H), 7.46(d, J=8.6Hz, 2H), 7.58(d, J=8.6Hz, 2H), 7.95(d, J=8.6Hz, 2H)

元素分析値(%):  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$ として

計算値: C, 54.79; H, 3.87; N, 6.78

実測値: C, 54.28; H, 3.84; N, 6.68

#### 【0152】

【実施例66】2-メチル-5-メチルスルホニル-4-オキサゾールカルボキサミド

2-メチル-5-メチルスルホニル-4-オキサゾールカルボニトリル1.0gを、氷冷下、濃硫酸3mlに徐々に加え、室温で3時間撹拌した。この反応液に氷水20mlを加えて析出した固体を濾取し、少量の冷水で洗浄した後、減圧乾燥し、これをメタノールから再結晶して標記化合物0.49gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.55(s, 3H), 3.56(s, 3H), 7.92(b s, 1H), 8.02(bs, 1H)

元素分析値(%):  $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ として

計算値: C, 35.29; H, 3.95; N, 13.72

実測値: C, 35.30; H, 3.75; N, 13.75

同様の方法で、実施例67の化合物を製造した。

#### 【0153】

【実施例68】2-メチル-5-メチルスルホニル-4-オキサゾールカルボン酸

実施例19で製造した2-メチル-5-メチルスルホニル-4-オキサゾールカルボン酸メチル3.44gに15%水酸化ナトリウム4.61gと水30mlを加え、室温で1時間撹拌した。希硫酸を加え酸性にした後、酢酸エチルで10回抽出した。抽出液を乾燥、濃縮し、その残渣をメタノール/ジエチルエーテル/ヘキサンから再結晶して、標記化合物2.66gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.55(s, 3H), 3.50(s, 3H)

元素分析値(%):  $\text{C}_6\text{H}_7\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ として

計算値: C, 35.12; H, 3.44; N, 6.83

実測値: C, 35.16; H, 3.44; N, 6.90

同様の方法で、実施例98、参考例70、73の化合物を製造した。

#### 【0154】

【実施例69】N-ベンジル-2-メチル-5-メチルスルホニル-4-オキサゾールカルボキサミド

実施例68で製造した2-メチル-5-メチルスルホニル-4-オキサゾールカルボン酸1.00gに塩化チオニル10mlを加え、6時間加熱還流した。塩化チオニルを蒸留し、得られた固体をジクロロメタン15mlに溶解し、氷冷下、ベンジルアミン0.57gとトリエチルアミン0.54gのジクロロメタン(1ml)溶液を滴下した。氷冷下1時間撹拌した後、反応液を水にあげ、ジクロロメタンで3回抽出した。抽出液を乾燥、濃縮し、そ

の残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、展開溶媒: 酢酸エチル)にて精製した。次いでエタノールから再結晶して、標記化合物1.36gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.55(s, 3H), 3.56(s, 3H), 4.61(d, J=6.0Hz, 2H), 7.34(m, bs, 6H)

元素分析値(%):  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ として

計算値: C, 53.05; H, 4.79; N, 9.52

実測値: C, 52.97; H, 4.80; N, 9.59

同様の方法で、実施例70~74の化合物を製造した。

#### 【0155】

【実施例79】4-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-2-メチル-5-メチルスルホニルオキサゾール

実施例78で製造した4-ブロモメチル-2-メチル-5-メチルスルホニルオキサゾール0.350gをジクロロメタン15mlに溶解し、氷冷下、N-メチルベンジルアミン0.217gとトリエチルアミン0.182gのジクロロメタン(1ml)溶液を滴下した。氷冷下1時間、次いで室温で1時間撹拌した後、反応液を濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、展開溶媒: 酢酸エチル)にて精製し、標記化合物0.322gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.55(s, 3H), 2.68(s, 3H), 3.17(s, 3H), 3.64(s, 2H), 3.78(s, 2H), 7.20-7.38(m, 5H)

同様の方法で、実施例80、81の化合物を製造した。

#### 【0156】

【実施例83】2-メチル-4-(4-メチルフェニルスルホニルメチル)-5-メチルスルホニルオキサゾール

実施例78で製造した4-ブロモメチル-2-メチル-5-メチルスルホニルオキサゾール0.250gをN,N-ジメチルホルムアミド5mlに溶解し、氷冷下、p-トルエンスルフィン酸ナトリウム塩・4水和物0.258gを添加した。氷冷下、1時間撹拌した後、反応液を減圧下濃縮し、その残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、展開溶媒: 酢酸エチル)にて精製した。次いで、ジクロロメタン/ジエチルエーテル/n-ヘキサンから再結晶して標記化合物0.231gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.47(s, 3H), 2.58(s, 3H), 3.30(s, 3H), 4.62(s, 2H), 7.39(d, J=8.4Hz, 2H), 7.82(d, J=8.4Hz, 2H)

元素分析値(%):  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_5\text{S}_2$ として

計算値: C, 47.40; H, 4.59; N, 4.25

実測値: C, 47.16; H, 4.47; N, 4.37

同様の方法で、実施例82の化合物を製造した。

#### 【0157】

【実施例87】2-メチル-5-フェニルスルホニル-4-オキサゾリル酢酸

実施例86で製造した2-メチル-5-フェニルスルホニル-4-オキサゾリルアセトニトリル0.200gを



濃硫酸10mlに加え、115℃で2時間加熱した。反応溶液を氷冷水に少しずつ加え、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を食塩水で1回洗った後、乾燥、濃縮し、残渣をジクロロメタン/ｎ-ヘキサンから再結晶して標記化合物0.151gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.47(s, 3H), 4.06(s, 2H), 6.80(b, 1H), 7.50-7.72(m, 3H), 7.96-8.05(m, 2H)

元素分析値(%):  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_5\text{S}$ として

計算値: C, 51.24; H, 3.94; N, 4.98

実測値: C, 50.84; H, 3.88; N, 4.79

【0158】

【実施例88】2-メチル-5-メチルスルホニル-4

元素分析値(%):  $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ として

計算値: C, 32.72; H, 3.66; N, 12.72; S, 29.11

実測値: C, 32.83; H, 3.55; N, 12.52; S, 28.75

同様の方法で、実施例89～92の化合物を製造した。

【0159】

【実施例93】2-メチル-5-ペンチルスルホニル-4-オキサゾールカルボチオアミド

実施例4で製造した2-メチル-5-ペンチルスルホニル-4-オキサゾールカルボキサミド0.170gをテトラヒドロフラン/水=10/1溶液6.6mlに溶解し、ジチオリン酸 O, O'-ジエチル0.390gを加え、9時間加熱還流した。反応液を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 展開溶媒: 酢酸エチル/ｎ-ヘキサン=1/1)にて精製し、標記化合物0.108gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.90(t, J=7.0Hz, 3H), 1.25-1.50(m, 4H), 1.70-1.90(m, 2H), 2.60(s, 3H), 3.56-3.67(m, 2H), 7.70(bs, 1H), 8.60(bs, 1H)

MS  $m/z$  276 ( $\text{M}^+$ )

同様の方法で、実施例94、95、135～139の化合物を製造した。

【0160】

【実施例96】2-メチル-5-メチルスルホニル-4-(4-フェニルチアゾリル)オキサゾール

実施例88で製造した2-メチル-5-メチルスルホニル-4-オキサゾールカルボチオアミド0.150gと臭化フェナシル0.162gをエタノール20mlに溶解し、1時間加熱還流した。反応液を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 展開溶媒: 酢酸エチル/ｎ-ヘキサン=1/2)にて精製した。次いで、ジクロロメタン/ｎ-ヘキサンから再結晶して、標記化合物0.112gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.64(s, 3H), 3.67(s, 3H), 7.33-7.54(m, 3H), 7.67(s, 1H), 7.89-8.00(m, 2H)

元素分析値(%):  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$

計算値: C, 52.48; H, 3.78; N, 8.74

実測値: C, 52.18; H, 3.92; N, 8.82

同様の方法で、実施例97の化合物を製造した。

-オキサゾールカルボチオアミド

実施例66で製造した2-メチル-5-メチルスルホニル-4-オキサゾールカルボキサミド2.00gとローソン試薬2.77gを乾燥テトラヒドロフラン80mlに加え、6時間加熱還流した。反応溶液を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 展開溶媒: 酢酸エチル/ｎ-ヘキサン=1/1)にて精製した。次いで、酢酸エチルから再結晶して、標記化合物0.60gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.51(s, 3H), 3.49(s, 3H), 9.78(b, s, 1H), 10.31(bs, 1H)

【0161】

【実施例101】(E)-5-(2-N,N-ジメチルアミノエニルスルホニル)-2-メチル-4-オキサゾールカルボニトリル

2-メチル-5-メチルスルホニル-4-オキサゾールカルボニトリル1.0gのN,N-ジメチルホルムアミド溶液10mlに、N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール0.83gを加え、室温で4時間、更に油浴中50℃で15分間攪拌した。反応液の溶媒を留去して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 展開溶媒: 酢酸エチル/ｎ-ヘキサン=4/5)により精製して、標記化合物0.64gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.55(s, 3H), 2.88(s, 3H), 3.18(s, 3H), 4.97(d, J=12Hz, 1H), 7.44(d, J=12Hz, 1H)

元素分析値(%):  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ として

計算値: C, 44.80; H, 4.60; N, 17.42

実測値: C, 44.63; H, 4.44; N, 17.24

【0162】

【実施例102】2-メチル-5-(2-メチル-4-シアノ-5-オキサゾリル)メチルスルホニル-4-オキサゾールカルボニトリル

実施例1で製造した2-メチル-5-メチルスルホニル-4-オキサゾールカルボニトリル0.93gをN,N-ジメチルホルムアミド20mlに溶解し、氷冷下、水素化ナトリウム(ca. 60%)0.24gを加えた。氷冷下、1時間、さらに室温で1時間攪拌した。反応液に酢酸エチル100mlを加え、水50mlで2回洗浄した。有機層を乾燥、濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 展開溶媒: 酢酸エチル/ｎ-ヘキサン=1/2)にて精製した。次いで、酢酸エチル/ｎ-ヘキサンから再結晶して、標記化合物0.12gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.58(s, 3H), 2.69(s, 3H), 4.77(s, 2H)

元素分析値(%):  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ として

計算値: C, 45.21; H, 2.76; N, 19.17

実測値: C, 45.17; H, 2.76; N, 19.20  
同様の方法で、実施例188の化合物を製造した。

#### 【0163】

【実施例104】2-メチル-5-[2-(4-メチル  
スルホンアミドフェニル)エチルスルホニル]-4-オ  
キサゾールカルボニトリル

実施例103で製造した2-メチル-5-[2-(4-  
アミノフェニル)エチルスルホニル]-4-オキサゾ  
ールカルボニトリル0.25gをピリジン5mlに溶解し、  
メタンスルホニルクロリド0.12gを加えて、室温で  
1時間撹拌した。反応液に酢酸エチル50mlを加え、水  
50mlで洗浄を2回行った。有機層を乾燥、濃縮し、残  
渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、展開溶  
媒: 酢酸エチル/n-ヘキサン=1/2)にて精製し  
た。次いで、メタノールから再結晶して、標記化合物  
0.20gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 2.56(s, 3H), 3.05(s, 3H), 3.20(t, 2H), 3.65(t, 2H), 6.04(s, 1H), 7.16(s, 2H)

元素分析値(%):  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2$ として

計算値: C, 45.52; H, 4.09; N, 11.37

実測値: C, 45.44; H, 4.07; N, 11.24

同様の方法で、実施例105、106の化合物を製造した。

#### 【0164】

【実施例107】5-(4-アミノフェニルスルホニル)-2-メチル-4-オキサゾールカルボニトリル  
実施例40で製造した2-メチル-5-(4-ニトロフ  
ェニルスルホニル)-4-オキサゾールカルボニトリル  
0.20gをテトラヒドロフラン10mlに溶解し、冷却  
下、濃塩酸1.3mlと鉄粉0.15gを加えた。氷冷下で  
1時間撹拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加  
えて中性とした。反応液を濃縮後、酢酸エチル100ml  
を加え、15%水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。有  
機層を乾燥、濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー  
(シリカゲル、展開溶媒: n-ヘキサン/ジクロロメタ  
ン/酢酸エチル=2/2/1)にて精製した。次いで、  
n-ヘキサン/トルエンより再結晶をして、標記化合物  
0.044gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 2.53(s, 3H), 4.20(b, 2H), 6.71-6.76(m, 2H), 7.80-7.85(m, 2H)

同様の方法で、実施例57、103の化合物を製造した。

#### 【0165】

【実施例108】N-イソブチル-4-シアノ-2-メ  
チル-5-オキサゾールスルホンアミド

実施例1で製造した2-メチル-5-メチルスルホニル  
-4-オキサゾールカルボニトリル1.00gをメタノ  
ール20mlに加熱溶解し、硫化ナトリウム・9水和物  
1.40gを加えた。室温で1時間撹拌した後、1N-H  
Clを加えてpH3以下の酸性とした。反応液を減圧下

乾固し、アセトニトリル6mlを加え、不溶な塩を濾去し  
た。濾液を-10℃に冷却し、硝酸カリウム1.35  
g、塩化チオニル1.81gを加えた。反応液の不溶物  
を濾去した後、この濾液にピリジン40mlを加え、次い  
でイソブチルアミン0.46gを加えて1時間室温で撹  
拌した。反応液に酢酸エチル200mlを加え、水100  
mlで洗浄を2回行った。有機層を乾燥、濃縮し、残渣を  
カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、展開溶媒: 酢  
酸エチル/n-ヘキサン=1/3)にて精製した。次い  
で、酢酸エチル/n-ヘキサンから再結晶して、標記化  
合物0.095gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 0.95(d, 6H), 1.84(m, 1H), 2.60(s, 3H), 3.05(t, 2H), 5.28(t, 1H)

元素分析値(%):  $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ として

計算値: C, 44.43; H, 5.39; N, 17.27

実測値: C, 44.15; H, 5.17; N, 17.15

同様の方法で、実施例109~112、189~205  
の化合物を製造した。

#### 【0166】

【実施例113】4-ブロモメチル-2-メチル-5-  
メチルスルフィニルオキサゾール

参考例65で製造した4-ブロモメチル-2-メチル-  
5-メチルチオオキサゾール3.55gをジクロロメタ  
ン30mlに溶解し、冷却下m-クロロ過安息香酸2.7  
6gを加えた。室温で1時間撹拌した後、反応液を10  
%チオ硫酸ナトリウム水溶液で1回、飽和炭酸水素ナト  
リウム水溶液で2回洗浄した。有機層を乾燥、濃縮し、  
その残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、展  
開溶媒: 酢酸エチル)にて精製した。次いで、ジクロロ  
メタン/ヘキサンから再結晶して、標記化合物1.10  
gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 2.57(s, 3H), 3.01(s, 3H), 4.47(s, 2H)

元素分析値(%):  $\text{C}_6\text{H}_8\text{NO}_2\text{SBr}$ として

計算値: C, 30.27; H, 3.39; N, 5.88

実測値: C, 30.01; H, 3.46; N, 5.86

同様の方法で、実施例114、115、118、12  
2、124、129、147、155、156、15  
8、161、163、166、184の化合物を製造し  
た。

#### 【0167】

##### 【実施例134】

(A) 5-メチルスルフィニル-2-(2-[1,3,4]-  
-オキサジアゾリル)-4-オキサゾールカルボニトリ  
ル

(B) 5-メチルスルホニル-2-(2-[1,3,4]-  
-オキサジアゾリル)-4-オキサゾールカルボニトリル  
参考例84で製造した5-メチルチオ-2-(2-[1,  
3,4]-オキサジアゾリル)-4-オキサゾールカルボ  
ニトリル0.90gをクロロホルムに溶解し、冷却下m

ークロロ過安息香酸0.90gを加えた。室温で2時間反応した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で2回洗浄の後、クロロホルム層を乾燥、濃縮し、その残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、展開溶媒：酢酸エチル／*n*-ヘキサン＝1／2）にて分離・精製し、標記化合物（A）0.25gと（B）0.057gを得た。

（A）

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 3.24(s, 3H), 8.71(s, 1H)

元素分析値(%) :  $\text{C}_7\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ として

計算値 : C, 37.50; H, 1.80; N, 24.99

実測値 : C, 37.20; H, 1.94; N, 24.49

（B）

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 3.43(s, 3H), 8.73(s, 1H)

元素分析値(%) :  $\text{C}_7\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ として

計算値 : C, 35.00; H, 1.68; N, 23.33

実測値 : C, 35.42; H, 1.73; N, 23.34

【0168】

【実施例140】2-メチル-5-フェニルスルホニル-4-オキサゾールカルボン酸

実施例68と同様の方法で、標記化合物を製造し、得られた油状物をメタノールから結晶化させた。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 2.59(s, 3H), 7.76-7.90(m, 3H), 8.14(m, 2H)

元素分析値(%) :  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_5\text{S} \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ として

計算値 : C, 48.15; H, 4.38; N, 4.68

実測値 : C, 47.76; H, 4.13; N, 4.77

【0169】

【実施例141】4-(2-メチル-5-フェニルスルホニルオキサゾリル)-カルバミン酸 トーブチル

実施例140で製造した2-メチル-5-フェニルスルホニル-4-オキサゾールカルボン酸0.65gをトーブタノール15mlに加え、次いでジフェニルホスホリアジド(DPPA)0.23g, トリエチルアミン0.09gを加えて、2時間加熱還流した。溶媒を留去した後、残渣をジクロロメタン30mlに溶解し、5%クエン酸、次いで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗った。有機層を乾燥、濃縮し、その残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、展開溶媒：酢酸エチル／*n*-ヘキサン＝1／1）により精製し、次いでジクロロメタン／*n*-ヘキサンから再結晶して標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 1.55(s, 9H), 2.48(s, 3H), 7.53-7.67(m, 3H), 7.84(bs, 1H), 7.93-8.00(m, 2H)

元素分析値(%) :  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ として

計算値 : C, 53.24; H, 5.36; N, 8.28

実測値 : C, 53.18; H, 5.34; N, 8.29

【0170】

【実施例168】2-(2-メトキシベンジル)-5-メチルスルホニル-4-オキサゾールカルボニトリル  
2-メトキシフェニル酢酸1.86gに塩化チオニル8mlを加え、1時間加熱還流した。塩化チオニルを留去し、得られた油状物を酢酸エチル50mlに溶解し、2-アミノ-3,3-ジクロロアクリロニトリル1.50gを加え、室温で17時間攪拌した。反応終了後、減圧下濃縮し、その残渣をジエチルエーテル／*n*-ヘキサンから再結晶して、針状晶1.57gを得た。この針状晶を参考例54に準じ、*N,N*-ジメチルホルムアミド50mlに溶解した後、硫化ナトリウム・9水和物2.76gを水5mlに溶解したものを氷冷下にて滴下し5分間攪拌した。よう化メチル1.60gを加えて更に室温で1時間攪拌した後、反応液を減圧下濃縮し、その残渣に酢酸エチル100mlと水50mlを加えて酢酸エチル層をとり、これを水50mlにて2回洗浄した後、乾燥、濃縮した。得られた油状物を実施例1に準じクロロホルム100mlに溶解し、氷冷下 $m$ -クロロ過安息香酸3.80gを加え、加熱還流を4時間行なった。反応液を10%チオ硫酸ナトリウム水溶液で2回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で3回洗浄し、有機層を乾燥、濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、展開溶媒：酢酸エチル／*n*-ヘキサン＝1／2）により分離精製し、次いで酢酸エチル／*n*-ヘキサン＝1／1から再結晶して標記化合物0.53gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 3.26(s, 3H), 3.81(s, 3H), 4.21(s, 2H), 6.80-7.40(m, 4H)

元素分析値(%) :  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ として

計算値 : C, 53.42; H, 4.14; N, 9.58

実測値 : C, 53.41; H, 4.11; N, 9.65

同様の方法で実施例169～178の化合物を製造した。

【0171】

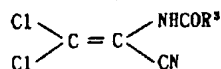
【実施例179】2-(3-メトキシベンジル)-5-メチルスルホニル-4-オキサゾールカルボニトリル  
2-アミノ-3,3-ジクロロアクリロニトリル0.7gを酢酸エチル50mlに溶解し、これに3-メトキシフェニル酢酸クロリド0.98gを添加して、室温で17時間攪拌した。反応終了後、減圧下濃縮し、その残渣をジエチルエーテル／*n*-ヘキサン＝1／3から再結晶して、針状晶1.1gを得た。この針状晶を参考例54に準じ、*N,N*-ジメチルホルムアミド50mlに溶解した後、硫化ナトリウム・9水和物1.95gを水5mlに溶解したものを氷冷下にて滴下し5分間攪拌し、よう化メチル1.2gを加えて更に室温で4時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、その残渣に水50mlを加え酢酸エチル100mlで抽出し、酢酸エチル層を水50mlにて2回洗浄した後、乾燥、濃縮した。得られた油状物を実施例1に準じ、クロロホルム100mlに溶解し、氷冷下 $m$ -クロロ過安息香酸2.34gを加え、加熱還流を4時間行なった。反応液を10%チオ硫酸ナトリウム水溶液で2回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で3回洗浄し、有機層を乾燥、濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、展開溶媒：酢酸エチル／*n*-ヘキ

サン=1/2)により分離精製し、次いで酢酸エチル/  
n-ヘキサン=1/2から再結晶して標記化合物0.1  
2gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.27(s, 3H), 3.82(s, 3H), 4.18(s, 2  
H), 6.80-6.95(m, 3H), 7.20-7.40(m, 1H)

元素分析値(%):  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ として

参考例化合物

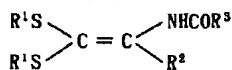


例番号	R <sup>3</sup>	融点(°C)	I R スペクトル( $\text{cm}^{-1}$ )
1	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	76.5-79	3250, 2230, 1680, 1490, 1290
2	Ph	136.5-137.5	3250, 2240, 1660, 1600, 1480, 1290
3	CH <sub>2</sub> Ph	167-168.5	3240, 2230, 1670, 1490, 1280, 1180, 900
4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	118-121	3260, 2230, 1680, 1600, 1495
5	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	118-119	3260, 2230, 1730, 1600, 1510, 1350, 1200, 1160
6	OCH <sub>3</sub>	112-113	3250, 2230, 1710, 1600, 1510, 1290
7	NHCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> (n)	130-131	3310, 2240, 1730, 1650

【0173】

【表5】

参考例化合物



例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	融点(°C)	I R スペクトル( $\text{cm}^{-1}$ )
8	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	CN	CH <sub>3</sub>	油状物	3270, 2220, 1670, 1560, 1470, 1280
9	n-C <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	CN	CH <sub>3</sub>	42-43.5	3270, 2220, 1670, 1560, 1470, 1280
10	CH <sub>2</sub> Ph	CN	CH <sub>3</sub>	140-141.5	3270, 2220, 1670, 1560, 1490, 1280
11	CH <sub>3</sub>	CN	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	82.5-84.5	3250, 2210, 1660, 1560, 1490
12	CH <sub>3</sub>	CN	Ph	115.5-117	3260, 2210, 1660, 1480, 1290
13	CH <sub>3</sub>	CN	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	111.5-115	3280, 2210, 1670, 1560, 1490, 1260
14	CH <sub>3</sub>	CN	CH <sub>2</sub> Cl	111-112	3270, 2210, 1670, 1560, 1500
15	CH <sub>3</sub>	CN	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	123.5-128	3450, 3220, 2210, 1740, 1670, 1420, 1170
16	CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	81-82.5	3320, 3230, 1740, 1710, 1690, 1580

【0174】

【表6】

計算値: C, 53.42; H, 4.14; N, 9.58

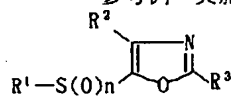
実測値: C, 53.56; H, 4.13; N, 9.47

同様の方法で実施例180の化合物を製造した。

【0172】

【表4】

参考例・実施例化合物



$R^1$	$R^2$	$R^3$	n	参考例・実施例 番号	融点(°C)	IRスペクトル( $cm^{-1}$ )
CH <sub>3</sub>	CN	CH <sub>3</sub>	2	実施例 1	106.5-107.5	2250, 1580, 1340, 1150
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CN	CH <sub>3</sub>	2	実施例 2	65.5-68	2250, 1580, 1340, 1300, 1150
n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CN	CH <sub>3</sub>	2	実施例 3	65-66	2250, 1570, 1350, 1300, 1150
n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	CN	CH <sub>3</sub>	0	参考例17	油状物	2240, 1580, 1120
			2	実施例 4	67.5-70	2250, 1580, 1340, 1300, 1150
n-C <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	CN	CH <sub>3</sub>	0	参考例18	油状物	2240, 1580, 1120
			2	実施例 5	81.5-82.5	2250, 1570, 1340, 1300, 1150
Ph	CN	CH <sub>3</sub>	2	実施例 6	119-120.5	2250, 1580, 1350, 1160
CH <sub>2</sub> Ph	CN	CH <sub>3</sub>	0	参考例19	油状物	2240, 1580, 1460, 1120
			2	実施例 7	152-153.5	2250, 1570, 1350, 1300, 1150, 1130
CH <sub>3</sub>	CN	H	2	実施例 8	94.5-96.5	2260, 1490, 1340, 1150, 1080, 960
CH <sub>3</sub>	CN	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2	実施例 9	92-93	2250, 1560, 1320, 1140
CH <sub>3</sub>	CN	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	2	実施例10	73-73.5	2250, 1560, 1330, 1140, 970
CH <sub>3</sub>	CN	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	0	参考例20	油状物	2240, 1580, 1130, 1080
			2	実施例11	63-64	2250, 1570, 1330, 1140, 970, 780
CH <sub>3</sub>	CN	Ph	0	参考例21	油状物	2230, 1560, 1530, 1160, 1090
			2	実施例12	205-206.5	2230, 1550, 1340, 1150, 960

【0175】

【表7】

$R^1-S(O)_n$   $R^2$   $R^3$

$R^1$	$R^2$	$R^3$	n	参考例・実施例 番号	融点(℃)	IRスペクトル( $cm^{-1}$ )
CH <sub>3</sub>	CN	CH <sub>2</sub> Ph	0	参考例22	油状物	2240, 1580, 1500, 1120, 740
			2	実施例13	102-103.5	2250, 1560, 1330, 1160, 990
CH <sub>3</sub>	CN	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	0	参考例23	油状物	2240, 1580, 1130
			2	実施例14	73.5-74.5	2250, 1570, 1350, 1160, 960, 770
CH <sub>3</sub>	CN	CH <sub>2</sub> Cl	0	参考例24	油状物	2240, 1530, 1430, 1130, 1080, 780
			2	実施例15	98-99.5	2260, 1580, 1350, 1160, 980
CH <sub>3</sub>	CN	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0	参考例25	油状物	2240, 1740, 1580, 1440, 1210
			2	実施例16	96-97	2250, 1740, 1570, 1340, 1150
Ph	CN	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2	実施例17	92-93	2250, 1560, 1320, 1140
Ph	CN	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	2	実施例18	81-82	2250, 1560, 1450, 1350, 1150
CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	0	参考例26	84-85	1710, 1600, 1520
			2	実施例19	122-124	1730, 1580, 1330, 1130
Ph	CONH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	2	実施例20	169-171	3410, 3300, 1710, 1680, 1330, 1150
CH <sub>3</sub>	CONHCOCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2	実施例21	155.5-157	3440, 3250, 1750, 1690, 1340, 1170
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	CN	CH <sub>3</sub>	0	参考例27	油状物	2240, 1580, 1120
			2	実施例22	83.5-85.5	2250, 1570, 1350, 1330, 1150
(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph	CN	CH <sub>3</sub>	0	参考例28	油状物	3030, 2930, 2240, 1580, 1530, 1500, 1440, 1380, 1300, 1260, 1120
			2	実施例23	82.5-84.0	3030, 2940, 2250, 1570, 1500, 1460, 1380, 1310, 1250, 1180, 1150
	CN	CH <sub>3</sub>	0	参考例29	油状物	2240, 1580, 1260, 1120, 710
			2	実施例24	120-121.5	2250, 1570, 1340, 1300, 1150

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	n	参考例・実施例 番号	融点(℃)	IRスペクトル(cm <sup>-1</sup> )
CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CN	CH <sub>3</sub>	0	参考例30	油状物	2240, 1740, 1580, 1300, 1130
			2	実施例25	89.5-90.5	2250, 1750, 1570, 1350, 1300, 1140
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CN	CH <sub>3</sub>	0	参考例31	油状物	2240, 1740, 1580
			2	実施例26	74-75.5	2250, 1740, 1580, 1350, 1300, 1140
(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CN	CH <sub>3</sub>	0	参考例32	油状物	2240, 1730, 1580, 1210
			2	実施例27	73-75.5	2260, 1740, 1570, 1350, 1300, 1190, 1150
CH <sub>2</sub> CN	CN	CH <sub>3</sub>	0	参考例33	油状物	2250, 1580, 1300, 1130
			2	実施例28	91.5-92.5	2260, 1570, 1360, 1300, 1140
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CN	CN	CH <sub>3</sub>	0	参考例34	油状物	2240, 1580, 1300, 1130
			2	実施例29	油状物	2250, 1570, 1360, 1300, 1150
(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CN	CN	CH <sub>3</sub>	0	参考例35	油状物	2240, 1580, 1120, 1080
			2	実施例30	油状物	2250, 1580, 1350, 1300, 1140
CH <sub>2</sub> CO-Ph	CN	CH <sub>3</sub>	0	参考例36	81.5-82.5	2240, 1680, 1600, 1580, 1200, 690
			2	実施例31	133.5-134.5	2250, 1710, 1350, 1140, 760
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CN	CH <sub>3</sub>	0	参考例37	油状物	2930, 2240, 1580, 1490, 1300, 1260, 1120
			2	実施例32	157-158.5	3090, 2960, 2250, 1930, 1570, 1490, 1400, 1340, 1300, 1250, 1140
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CN	CH <sub>3</sub>	0	参考例38	62.5-63.5	2960, 2240, 1610, 1580, 1510, 1440, 1300, 1250, 1180, 1120
			2	実施例33	155-156.5	2920, 2250, 1610, 1570, 1510, 1350, 1300, 1250, 1150
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CN	CH <sub>3</sub>	0	参考例39	90-91	2240, 1610, 1570, 1520, 1340, 1120
			2	実施例34	145-146.5	3080, 2980, 2260, 1600, 1570, 1510, 1430, 1350, 1300, 1240, 1180, 1140

$R^1-S(=O)_n$  attached to a 2,5-disubstituted isoxazole ring with substituents  $R^2$  and  $R^3$ .

$R^1$	$R^2$	$R^3$	$n$	参考例・実施例 番号	融点(℃)	IRスペクトル( $cm^{-1}$ )
	CN	CH₃	0	参考例40	81-82	3030, 2240, 1580, 1490, 1410, 1380, 1300, 1260, 1130
			2	実施例35	162-163	3000, 2250, 1570, 1490, 1340, 1310, 1190, 1150
	CN	CH₃	0	参考例41	油状物	3380, 2240, 1580, 1500, 1280
			2	実施例36	200-201	3370, 2260, 1590, 1340, 1140
	CN	CH₃	0	参考例42	83-84	2240, 1580, 1250
			2	実施例37	156-157	2250, 1590, 1350, 1270, 1150
	CN	CH₃	0	参考例43	油状物	2240, 1590, 1490, 1230
			2	実施例38	118-119	2250, 1590, 1350, 1150
	CN	CH₃	0	参考例44	89-90	2240, 1570, 1470
			2	実施例39	134-136	2250, 1560, 1350, 1150
	CN	CH₃	0	参考例45	135-137	2240, 1580, 1520, 1340, 1080
			2	実施例40	188-189	2250, 1610, 1580, 1540, 1360, 1160
	CN	CH₃	0	参考例46	油状物	2240, 1580, 1490, 1120
			2	実施例41	117-118	2250, 1580, 1350, 1160
	CN	CH₃	0	参考例47	66-67	2240, 1610, 1570, 1330, 1120
			2	実施例42	127-129	2250, 1580, 1320, 1160
	CN	CH₃	0	参考例48	67.5-68.5	2240, 1580, 1480, 1090
			2	実施例43	132-132.5	2255, 1580, 1350, 1150
	CN	CH₃	0	参考例49	油状物	2240, 1580, 1460, 1300, 1130
			2	実施例44	138-140	2250, 1570, 1350, 1300, 1160

【0178】

【表10】



$R^1-S(O)_n$   $R^2$   $R^3$

$R^1$	$R^2$	$R^3$	n	参考例・実施例 番号	融点(℃)	IRスペクトル( $cm^{-1}$ )
	CN	CH <sub>3</sub>	0	参考例50	72-73.5	2240, 1580, 1300, 1120
			2	実施例45	148-150	2250, 1620, 1580, 1560, 1350, 1150, 1130
n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	CN		0	参考例51	油状物	2960, 2240, 1740, 1570, 1500, 1300, 1110
			2	実施例46	69-69.5	3000, 2960, 2250, 1560, 1500, 1460, 1340, 1280, 1150
	CN		0	参考例52	油状物	3070, 3030, 2240, 1600, 1520, 1350, 1110
			2	実施例47	155-156	3070, 2960, 2250, 1600, 1560, 1520, 1450, 1350, 1270, 1160, 1130
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CONHCH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>3</sub>	0	参考例53	油状物	3400, 1730, 1660, 1570, 1510
			2	実施例48	107-107.5	3290, 1730, 1660, 1570, 1530, 1340, 1130
CH <sub>3</sub>	CN	CF <sub>3</sub>	0	参考例54	油状物	2940, 2240, 1600, 1520, 1360, 1210, 1170, 1120
			2	実施例49	115-116	3030, 2930, 2260, 1590, 1340, 1280, 1170, 1130
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CN	CF <sub>3</sub>	0	参考例55	油状物	2970, 2240, 1590, 1520, 1360, 1210, 1170, 1120
			2	実施例50	油状物	2980, 2260, 1590, 1460, 1370, 1270, 1220, 1180, 1130

【0179】

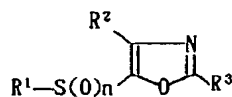
【表11】


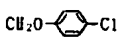

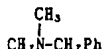
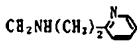
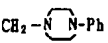
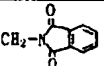

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	n	参考例・実施例 番号	融点(℃)	IRスペクトル(cm <sup>-1</sup> )
n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CN	CF <sub>3</sub>	0	参考例56	油状物	2960, 2240, 1590, 1520, 1470, 1360, 1220, 1170
			2	実施例51	57-57.5	2960, 2260, 1590, 1370, 1270, 1220, 1180, 1140
Ph	CN	CF <sub>3</sub>	0	参考例57	油状物	2250, 1590, 1520, 1480, 1440, 1360, 1210, 1170, 1120
			2	実施例52	141-142	2260, 1580, 1560, 1450, 1380, 1210, 1170, 1140
CH <sub>3</sub>	CN	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	0	参考例58	油状物	2940, 2240, 1580, 1440, 1330, 1220, 1140
			2	実施例53	121.5-122.5	3040, 2940, 2270, 1580, 1350, 1220, 1150
CH <sub>3</sub>	CN	OCH <sub>3</sub>	0	参考例59	油状物	2950, 2240, 1620, 1550, 1430, 1350, 1290, 1120
			2	実施例54	105-106.5	3030, 2930, 2250, 1620, 1570, 1430, 1350, 1280, 1190, 1140
CH <sub>3</sub>	CN	NHCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> - C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> (n)	0	参考例60	油状物	3340, 2960, 2240, 1750, 1640, 1370, 1290, 1210, 1140
			2	実施例55	103.5-114.5	3330, 2970, 2260, 1750, 1650, 1550, 1340, 1220, 1140
CH <sub>3</sub>	CN		2	実施例 56-A	148-150	2250, 1520, 1350, 1340, 1160
CH <sub>3</sub>	CN		2	実施例 56-B	139.5-140.5	2250, 1730, 1570, 1530, 1350, 1150
CH <sub>3</sub>	CN		2	実施例57	油状物	3460, 3380, 2250, 1520, 1340, 1160
CH <sub>3</sub>	CN	Br	2	実施例58	151.5-153.5	2260, 1480, 1330, 1280, 1160, 1130, 970, 780
CH <sub>3</sub>	CN	NHCH <sub>3</sub>	2	実施例59	195-196.5	3240, 3180, 3120, 2250, 1690, 1330, 1140

【0180】

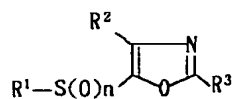
【表12】





R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	n	参考例・実施例 番号	融点(℃)	IRスペクトル(cm <sup>-1</sup> )
CH <sub>3</sub>	CN		2	実施例60	油状物	2250, 1650, 1340, 1300, 1140
CH <sub>3</sub>	CN		2	実施例61	175.5-176.5	3230, 3170, 2250, 1660, 1340, 1140, 970
CH <sub>3</sub>	CN		2	実施例62	油状物	2250, 1570, 1350, 1150, 960, 770
CH <sub>3</sub>	CN		2	実施例63	126.5-128	2250, 1600, 1350, 1230, 1150
CH <sub>3</sub>	CN		2	実施例 64-A	168-169	2260, 1560, 1340, 1310, 1160, 1090
	CN		2	実施例 64-B	211-212.5	2250, 1350, 1320, 1160
CH <sub>3</sub>	CN		0	参考例61	157-159.5	2230, 1780, 1720, 1420, 1400, 950
			2	実施例65	210.5(分解)	2250, 1780, 1730, 1340, 1150, 940
CH <sub>3</sub>	CONH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	2	実施例66	227-228.5	3440, 3200, 1690, 1570, 1400, 1330, 1170, 1140, 970
CH <sub>3</sub>	CONH <sub>2</sub>	Ph	2	実施例67	210.5-212	3430, 3170, 1690, 1330, 1310, 1150
CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	CH <sub>3</sub>	2	実施例68	191-192	2300-3100, 1740, 1725, 1580, 1570, 1330, 1145
CH <sub>3</sub>	CONHCH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>3</sub>	2	実施例69	145-146	3380, 1670, 1570, 1510, 1330, 1140
CH <sub>3</sub>	CONHC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> (n)	CH <sub>3</sub>	2	実施例70	87-89	3350, 3310, 1670, 1580, 1520, 1330, 1140
CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	2	実施例71	143-144	1640, 1560, 1320, 1130
CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	2	実施例72	146.5-148	3390, 1680, 1580, 1510, 1340, 1310, 1130
CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	2	実施例73	117-118	3270, 1660, 1590, 1570, 1520, 1320

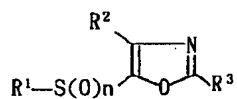


R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	n	参考例・実施例 番号	融点(℃)	IRスペクトル(cm <sup>-1</sup> )
CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	2	実施例74	116.5-118	1650, 1600, 1560, 1340, 1140
CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>3</sub>	0	参考例62	49-51	3350, 1570
CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> O-CO-Ph	CH <sub>3</sub>	0	参考例63	油状物	1720, 1580
			2	実施例75	100-100.5	1720, 1610, 1580, 1330, 1140
CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	0	参64-A	油状物	1580, 1490
			2	実施例76	123-124	1600, 1570, 1490, 1320
CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	0	参64-B	144-146	2800-3200, 1590, 1560, 1500, 1140
			2	実施例77	165.5-167	3150, 1590, 1560, 1500, 1320, 1130
CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Br	CH <sub>3</sub>	0	参考例65	油状物	1580, 1430, 1100, 780
			2	実施例78	103-103.5	1590, 1560, 1320, 1130
CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	2	実施例79	油状物	1570, 1490, 1330, 1130
CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	2	実施例80	油状物	3410, 1590, 1570, 1320, 1140
CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	2	実施例81	112	1600, 1560, 1510, 1330, 1140, 760
CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	2	実施例82	220-221	1770, 1720, 1600, 1340, 1320, 1130
CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> - 	CH <sub>3</sub>	2	実施例83	162-163	1590, 1560, 1320, 1140
CH <sub>3</sub>	CO-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> (n)	CH <sub>3</sub>	0	参考例66	油状物	1670, 1520, 1150
			2	実施例84	油状物	1700, 1580, 1340, 1180
Ph	CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>3</sub>	0	参考例67	79-80	3330, 1570, 1480, 1020
Ph	CH <sub>2</sub> Cl	CH <sub>3</sub>	0	参考例68	油状物	1580, 1480, 780, 740
			2	実施例85	106	1580, 1340, 1330, 1150, 730

【表 14】

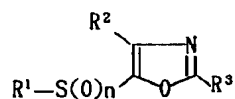



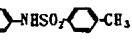
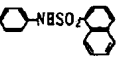
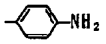

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	n	参考例・実施例 番号	融点(℃)	IRスペクトル(cm <sup>-1</sup> )
Ph	CH <sub>2</sub> CN	CH <sub>3</sub>	0	参考例69	油状物	2260, 1580, 1570, 1480, 740
			2	実施例86	102.5-103	2260, 1590, 1570, 1340, 1150, 730
Ph	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	CH <sub>3</sub>	2	実施例87	157-159	2800-3200, 1740, 1600, 1570, 1340, 1150, 730
CH <sub>3</sub>	CS-NH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	2	実施例88	158-159	3390, 3320, 3210, 1630, 1570, 1320, 1140
CH <sub>3</sub>	CS-NHCH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>3</sub>	2	実施例89	油状物	3310, 1580, 1570, 1510, 1330, 1170, 1140
CH <sub>3</sub>	CS-NHC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> (n)	CH <sub>3</sub>	2	実施例90	88-89	3320, 1570, 1530, 1330, 1130
CH <sub>3</sub>	CS-N 	CH <sub>3</sub>	2	実施例91	176-178	1590, 1560, 1510, 1330, 1140
CH <sub>3</sub>	CS-NHCH <sub>2</sub> - 	CH <sub>3</sub>	2	実施例92	121-122.5	3280, 1560, 1540, 1330, 1130
n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	CS-NH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	2	実施例93	油状物	3410, 3310, 3200, 1610, 1580, 1330, 1130
CH <sub>3</sub>	CS-NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Ph	2	実施例94	149-150	3380, 3270, 3160, 1620, 1560, 1500, 1340, 1170
Ph	CS-NH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	2	実施例95	126.5-128	3400, 3310, 3180, 1620, 1580, 1330, 1150
CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	2	実施例96	180-181	1580, 1330, 1160, 770, 750
CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	2	実施例97	159.5-160.5	1730, 1570, 1320, 1170, 770



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	n	参考例・実施例 番号	融点(℃)	IRスペクトル(cm <sup>-1</sup> )
CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	CN	CH <sub>3</sub>	0	参考例70	75-76.5	2940, 2240, 1720, 1590, 1560, 1390, 1310, 1190, 1130
			2	実施例98	83.5-84.5	2970, 2250, 1730, 1560, 1430, 1340, 1140
CH <sub>2</sub> CONHC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> (i)	CN	CH <sub>3</sub>	0	参考例71	油状物	3310, 2960, 2240, 1650, 1550, 1470, 1390, 1300, 1260, 1160, 1120
			2	実施例99	111-112	3320, 2960, 2250, 1660, 1570, 1470, 1350, 1300, 1250, 1190, 1160
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CN	CH <sub>3</sub>	0	参考例72	55-56	2990, 2930, 2250, 1740, 1570, 1440, 1350, 1300, 1270, 1200, 1140
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	CN	CH <sub>3</sub>	0	参考例73	60-62	2970, 2250, 1740, 1560, 1430, 1340, 1270, 1140
(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CONHC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> (i)	CN	CH <sub>3</sub>	0	参考例74	油状物	3310, 2960, 2240, 1650, 1550, 1470, 1260, 1120
			2	実施例100	113.5-115	3320, 2940, 2260, 1650, 1570, 1430, 1340, 1300, 1140
	CN	CH <sub>3</sub>	2	実施例101	118.5-120.5	2250, 1630, 1320, 1120
	CN	CH <sub>3</sub>	2	実施例102	150-151	2990, 2240, 1580, 1360, 1300, 1260, 1220, 1150, 1090
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CN	CH <sub>3</sub>	2	実施例103	152-153	3430, 3350, 2910, 2250, 1630, 1570, 1520, 1450, 1350, 1320, 1150

【表16】



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	n	参考例・実施例 番号	融点(℃)	IRスペクトル(cm <sup>-1</sup> )
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - 	CN	CH <sub>3</sub>	2	実施例104	137-138	3320, 3020, 2930, 2250, 1610, 1570, 1520, 1470, 1400, 1340, 1150
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - 	CN	CH <sub>3</sub>	2	実施例105	142-143	3240, 2250, 1570, 1510, 1480, 1410, 1340, 1300
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - 	CN	CH <sub>3</sub>	2	実施例106	169-170	3320, 2250, 1620, 1570, 1520, 1460, 1390, 1350, 1290, 1160, 1130
	CN	CH <sub>3</sub>	2	実施例107	178-180	2240, 1640, 1590, 1330, 1150
NHCH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CN	CH <sub>3</sub>	2	実施例108	80-81	3290, 2970, 2250, 1580, 1430, 1360, 1160
NHCH <sub>2</sub> Ph	CN	CH <sub>3</sub>	2	実施例109	109-110	3160, 2880, 2250, 1570, 1460, 1360, 1300, 1160
NHCH <sub>2</sub> - 	CN	CH <sub>3</sub>	2	実施例110	187-188	3160, 2250, 1570, 1430, 1370, 1300, 1160
NH-(1-7ダマンチル)	CN	CH <sub>3</sub>	2	実施例111	155.5-157.0	3180, 2910, 2850, 2240, 1570, 1460, 1360, 1300, 1260, 1160
(S) NHCHCO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   CH <sub>3</sub>	CN	CH <sub>3</sub>	2	実施例112	油状物	3260, 2990, 2250, 1740, 1580, 1440, 1370, 1300, 1210, 1170, 1140
CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Br	CH <sub>3</sub>	1	実施例113	95-97	1580, 1030
Ph	CN	CH <sub>3</sub>	1	実施例114	油状物	2250, 1580, 1450, 1290, 1090, 1060
CH <sub>2</sub> CN	CN	CH <sub>3</sub>	1	実施例115	99.5-101.5	2250, 1580, 1290, 1060

【0185】

【表17】

$$\text{R}^1-\text{S}(\text{O})_n$$

$$\text{R}^2$$

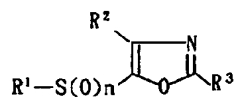
$$\text{R}^3$$

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	n	参考例・実施例 番号	融点(℃)	IRスペクトル(cm <sup>-1</sup> )
CH <sub>3</sub>	CN	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	0	参考例 75	46-47.5	2240, 1570, 1120
			2	実施例116	114.5-115.5	2240, 1570, 1550, 1340, 1150, 1130
CH <sub>3</sub>	CN	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0	参考例 76	70-71	3010, 2250, 1750, 1560
			2	実施例117	油状物	3010, 2930, 2260, 1750, 1560, 1350, 1160
CH <sub>3</sub>	CN	$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{CH}_2\text{OCCH}_3 \end{array}$	1	実施例118	油状物	3500, 2250, 1750, 1590, 1220, 1070
			2	実施例119	79-80	3040, 2250, 1750, 1580, 1340, 1220, 1150
CH <sub>3</sub>	CN		0	参考例 77	57-58	2940, 2240, 1560, 1060
			2	実施例120	111-112	2930, 2250, 1550, 1340, 1140, 960
CH <sub>3</sub>	CN		0	参考例 78	50-51.5	2240, 1580, 1310, 1070
			2	実施例121	138-139	2260, 1570, 1330, 1280, 1140
CH <sub>3</sub>	CN		1	実施例122	99-100	2240, 1550, 1490, 1220, 1040
			2	実施例123	156-158	2250, 1590, 1480, 1330, 1150, 1040
-CH <sub>2</sub> -C=CH	CN	CH <sub>3</sub>	1	実施例124	油状物	3300, 2240, 1680, 1270, 1080
			2	実施例125	油状物	3200, 2250, 1580, 1350, 1160
CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Ph	2	実施例126	98-100	1740, 1570, 1340, 1320, 1070

【0186】

【表18】





R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	n	参考例・実施例 番号	融点(℃)	IRスペクトル(cm <sup>-1</sup> )
CH <sub>3</sub>	CN		0	参考例 79	油状物	2240, 1610, 1520, 1250, 1040
			2	実施例127	100-102	2260, 1610, 1560, 1520, 1330, 1160, 970
CH <sub>3</sub>	CN		0	参考例 80	油状物	2240, 1490, 1090, 1020
			2	実施例128	139-142	2250, 1490, 1340, 1160, 990, 780
CH <sub>3</sub>	CN		0	参考例 81	101-103	2230, 1540, 960
			1	実施例129	126-131	2250, 1630, 1530, 1060, 970, 770
			2	実施例130	183-186	2260, 1640, 1530, 1340, 1150, 960
CH <sub>3</sub>	CN		2	実施例131	99-100	2980, 2250, 1570, 1340, 1150, 1110
CH <sub>3</sub>	CN		2	実施例132	107-108	2900, 2250, 1570, 1330, 1140, 960
CH <sub>3</sub>	CN		2	実施例133	84-85	3340, 2260, 1570, 1340, 1160, 960
CH <sub>3</sub>	CN		0	参考例 82	167-168	3360, 2240, 1680, 1600, 1350, 1150
CH <sub>3</sub>	CN		0	参考例 83	141-142	3320, 2240, 1680, 1550, 1500, 1130
CH <sub>3</sub>	CN		0	参考例 84	61-62	3150, 2240, 1630, 1500, 1130, 1090
			1	実施例 134-A	101-102	3120, 2250, 1630, 1490, 1330, 1080
			2	実施例 134-B	173-174	3170, 2260, 1630, 1340, 1140, 1100

$$\text{R}^1-\text{S}(\text{O})_n$$

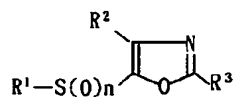
$$\text{R}^2$$












$$\text{R}^3$$

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	n	参考例・実施例 番号	融点(℃)	IRスペクトル(cm <sup>-1</sup> )
	CS-NH <sub>2</sub>		1	実施例135	90-93	3300, 2930, 1620, 1570, 1040
CH <sub>3</sub>	CS-NH <sub>2</sub>		2	実施例136	135-137	3430, 3300, 1610, 1510, 1325, 1250, 1160
CH <sub>3</sub>	CS-NH <sub>2</sub>		2	実施例137	168-170	3370, 3260, 3150, 1630, 1410, 1340, 1160
	CS-NH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	1	実施例138	170~(分解)	1640, 1580, 1270, 1040
			2	実施例139	128~(分解)	3420, 1620, 1570, 1340, 1180
Ph	CO <sub>2</sub> H	CH <sub>3</sub>	2	実施例140	74-78	1800-3600, 1730, 1570, 1350, 1170, 1150
Ph	NHCO <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2	実施例141	117-119	3200-3400, 1750, 1620, 1330, 1150, 730
Ph	CN	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	0	参考例 85	油状物	2240, 1560, 1120, 740
			2	実施例142	131-132	2250, 1550, 1350, 1160, 760, 730
	CN	CH <sub>3</sub>	0	参考例 86	油状物	2240, 1580, 1300, 1120
			2	実施例143	125-126	2250, 1570, 1350, 1300, 1150
	CN	CH <sub>3</sub>	0	参考例 87	油状物	2240, 1580, 1120
			2	実施例144	121-122.5	2250, 1570, 1350, 1160
	CN	CH <sub>3</sub>	0	参考例 88	油状物	2240, 1580, 1460, 1300, 1130
			2	実施例145	138-140	2250, 1570, 1350, 1300, 1160
	CN	CH <sub>3</sub>	0	参考例 89	油状物	2240, 1580, 1480
			2	実施例146	91-92	2250, 1570, 1500, 1350, 1300, 1230, 1150

【0188】

【表20】



R <sup>1</sup>	R	R <sup>3</sup>	n	参考例・実施例 番号	融点(℃)	IRスペクトル(cm <sup>-1</sup> )
	CN	CH <sub>3</sub>	0	参考例 90	油状物	2240, 1580, 1310
			1	実施例147	油状物	2250, 1580, 1320, 1130
			2	実施例148	130-132	2250, 1570, 1360, 1300, 1160, 1120
	CN	CH <sub>3</sub>	0	参考例 91	油状物	2240, 1580, 1320
			2	実施例149	112-113.5	2260, 1570, 1330, 1300, 1160, 1130
	CN	CH <sub>3</sub>	0	参考例 92	油状物	2240, 1580, 1480, 1260, 1120
			2	実施例150	128-129	2250, 1600, 1570, 1480, 1390, 1150
	CN	CH <sub>3</sub>	0	参考例 93	41-41.5	2240, 1590, 1480, 1250
			2	実施例151	138-140	2250, 1570, 1350, 1290, 1250, 1150
	CN	CH <sub>3</sub>	0	参考例 94	油状物	2240, 1580, 1480, 1250
			2	実施例152	133-134	2250, 1570, 1350, 1160
	CN	CH <sub>3</sub>	0	参考例 95	125-126	2240, 1580, 1440, 1410, 780
			2	実施例153	119-121	2250, 1570, 1360, 1180, 1160
	CN	CH <sub>3</sub>	0	参考例 96	116-118	2240, 1590, 1430, 1130
			2	実施例154	109-111	2250, 1570, 1430, 1370, 1300, 1200, 1160
	CN	CH <sub>3</sub>	1	実施例155	油状物	2240, 1580, 1290, 1090
	CN	-CH <sub>2</sub> - 	0	参考例 97	油状物	2240, 1570, 1460, 1120
			1	実施例156	75-76	2250, 1560, 1270, 1070
			2	実施例157	132-133	2260, 1570, 1350, 1170
	CN	CH <sub>3</sub>	0	参考例 98	油状物	2240, 1560, 1380
			1	実施例158	油状物	2250, 1570, 1380, 1090
			2	実施例159	107-108	2250, 1570, 1360, 1130

【表 2 1】

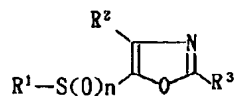
R <sup>1</sup>	R	R <sup>3</sup>	n	参考例・実施例 番号	融点(℃)	IRスペクトル(cm <sup>-1</sup> )
-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CN	CH <sub>3</sub>	0	参考例 99	油状物	2240, 1580, 1260, 1120
			2	実施例160	75-76	2250, 1570, 1330, 1140
	CN	CH <sub>3</sub>	0	参考例100	油状物	2930, 2240, 1580, 1450, 1110
			1	実施例161	油状物	2930, 2240, 1580, 1290, 1060
			2	実施例162	133-135	2250, 1570, 1330, 1140
	CN		0	参考例101	油状物	2930, 2240, 1560, 1460, 1110
			1	実施例163	77-78.5	2930, 2240, 1560, 1460, 1100
			2	実施例164	84.5-85.5	2940, 2240, 1560, 1460, 1360, 1170
Ph	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2	実施例165	108-109	1740, 1580, 1310, 1150, 730
	CN	CH <sub>3</sub>	0	参考例102	油状物	2240, 1580, 1460, 1300, 1120
			1	実施例166	油状物	2240, 1570, 1290, 1100
			2	実施例167	141-143	2250, 1560, 1350, 1160
CH <sub>3</sub>	CN		2	実施例168	87-89	2250, 1490, 1350, 1250, 1140
CH <sub>3</sub>	CN		2	実施例169	118-120	2260, 1560, 1350, 1150, 970, 760
CH <sub>3</sub>	CN		2	実施例170	94-97	2250, 1340, 1330, 1160, 990
CH <sub>3</sub>	CN		2	実施例171	98-102	2240, 1520, 1350, 1340, 1160, 980

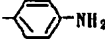
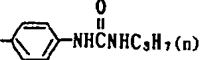
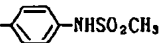
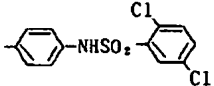

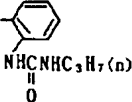
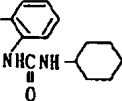

$$\text{R}^1-\text{S}(=\text{O})_n$$

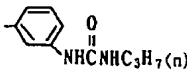

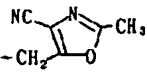



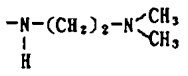

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	n	参考例・実施例 番号	融点(℃)	IRスペクトル(cm <sup>-1</sup> )
CH <sub>3</sub>	CN		2	実施例172	154-157	2250, 1510, 1340, 1230, 1150, 1035
CH <sub>3</sub>	CN		2	実施例173	128-130	2250, 1520, 1330, 1140
CH <sub>3</sub>	CN		2	実施例174	108-117	2260, 1490, 1340, 1330, 1140, 1100
CH <sub>3</sub>	CN		2	実施例175	114-117	2240, 1560, 1350, 1160
CH <sub>3</sub>	CN		2	実施例176	145-148	2240, 1560, 1350, 1160
CH <sub>3</sub>	CN		2	実施例177	110-113	2250, 1560, 1340, 1160, 1140
CH <sub>3</sub>	CN		1	実施例178	97-99	2240, 1560, 1040
CH <sub>3</sub>	CN		2	実施例179	93-95	2250, 1330, 1320, 1160, 1140
CH <sub>3</sub>	CN	1-アザマンチル	2	実施例180	157-160	2250, 1550, 1340, 1150

【0191】

【表23】



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	n	参考例・実施例 番号	融点(℃)	IRスペクトル(cm <sup>-1</sup> )
	CN	CH <sub>3</sub>	0	参考例 103	96-97	3440, 3360, 2250, 1650, 1600, 1580, 1500
	CN	CH <sub>3</sub>	0	参考例 104	135-136	3320, 2240, 1630
			2	実施例 181	180- 181.5	3370, 3300, 2250, 1670, 1540, 1350, 1150
	CN	CH <sub>3</sub>	0	参考例 105	115-116	3280, 3230, 2230, 1600, 1340, 1320, 1150
			2	実施例 182	182-184	3270, 2260, 1600, 1330, 1140
	CN	CH <sub>3</sub>	0	参考例 106	160-162	3270, 2240, 1340, 1170
			2	実施例 183	234-235	3280, 2250, 1590, 1580, 1340, 1150
	CN	CH <sub>3</sub>	0	参考例 107	油状物	3470, 3370, 2240, 1620, 1480, 750
	CN	CH <sub>3</sub>	0	参考例 108	172-174	3320, 2240, 1640, 1580
			1	実施例 184	152-153	3290, 2250, 1640, 1570, 1290
			2	実施例 185	224-226	3330, 2250, 1660, 1580, 1350, 1150
	CN	CH <sub>3</sub>	0	参考例 109	216-218	3310, 2240, 1630
			2	実施例 186	210~(分解)	3320, 1630, 1570, 1340, 1155
	CN	CH <sub>3</sub>	0	参考例 110	油状物	3470, 3370, 2240, 1590, 1480

$  \begin{array}{c}  R^2 \\    \\  R^1-S(O)_n-\text{C}_5\text{H}_3\text{N}_2\text{O}-R^3  \end{array}  $						
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	n	参考例・実施例 番号	融点(℃)	IRスペクトル(cm <sup>-1</sup> )
	CN	CH <sub>3</sub>	0	参考例111	123.5- 124.5	2240, 1650, 1590, 1550
			2	実施例187	151~ (ガラス転移)	3300, 2250, 1650, 1350, 1150
	CN		2	実施例188	148-149	2240, 1560, 1350, 1160
-NH <sub>2</sub>	CN	CH <sub>3</sub>	2	実施例189	164-165	3180, 2250, 1580, 1360, 1170
	CN	CH <sub>3</sub>	2	実施例190	59-60	2250, 1580, 1370, 1300, 1150
	CN	CH <sub>3</sub>	2	実施例191	油状物	2950, 2250, 1580, 1370, 1270, 1170
	CN	CH <sub>3</sub>	2	実施例192	115-116	3330, 2250, 1580, 1360, 1160
	CN	CH <sub>3</sub>	2	実施例193	145- 146.5	3400, 2250, 1590, 1350, 1150
	CN	CH <sub>3</sub>	2	実施例194	147-148	3090, 2250, 1570, 1430, 1370, 1300, 1170

【0193】

【表25】

$$\text{R}^1-\text{S}(\text{O})_n$$

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	n	参考例・実施例 番号	融点(℃)	IRスペクトル(cm <sup>-1</sup> )
	CN	CH <sub>3</sub>	2	実施例195	121-123	2250, 1580, 1490, 1380, 1300, 1190, 1150
	CN	CH <sub>3</sub>	2	実施例196	171-172	3200, 2250, 1570, 1360, 1300, 1160
	CN	CH <sub>3</sub>	2	実施例197	83-84	2250, 1580, 1370, 1300, 1150
	CN	CH <sub>3</sub>	2	実施例198	121- 122.5	3010, 2250, 1580, 1360, 1300, 1160, 1080
	CN	CH <sub>3</sub>	2	実施例199	油状物	2250, 1580, 1370, 1300, 1150
	CN	CH <sub>3</sub>	2	実施例200	113-114	3290, 2250, 1580, 1360, 1300, 1150
	CN	CH <sub>3</sub>	2	実施例201	81-82	3210, 2250, 1580, 1510, 1370, 1160
	CN	CH <sub>3</sub>	2	実施例202	80-81	3290, 2250, 1580, 1420, 1370, 1160
	CN	CH <sub>3</sub>	2	実施例203	185-187	3270, 2250, 1630, 1580, 1310, 1140
	CN	CH <sub>3</sub>	2	実施例204	155.5 -156	2880, 2250, 1580, 1380, 1160, 1110
	CN	CH <sub>3</sub>	2	実施例205	85	2920, 2250, 1590, 1370, 1150, 1000

## 【0194】

## 【試験例1】IL-6活性に対する阻害作用

被検化合物は濃度が10mMとなるようにN,N-ジメチルホルムアミドに溶かし、0.1mMとなるようにRPMI-1640培地により希釈した。さらに最終濃度が20μMから2倍希釈で0.16μMまでになるよう培地で調製し培養液中に添加した。IL-6依存性細胞株MH60を用い、IL-6依存性増殖に対する被検化合物の阻害率を測定した。実験前日、細胞が1×10<sup>5</sup>個/mLになるよう非働化牛胎児血清10%添加RPMI-1640培地で調製し、培養フラスコ内で37℃、5%CO<sub>2</sub>/95%airで培養した。実験開始日、この培養細胞を96穴プレートへ1穴に細胞が1×10<sup>4</sup>個/

0.1mLになるよう蒔いた。次に、調製した被検化合物を加え、IL-6を最終濃度0.25ng/mLになるように添加し培養した。2日間培養後、PBSで5mg/mLに溶解したジメチル・チアゾリル・ジフェニル・テトラゾリウム・プロマイド(MTT)を1穴当たり0.02mL加え、更に3時間培養した。その後、10%ドデシル硫酸ナトリウム/0.01規定塩酸溶液を1穴当たり0.1mL加え、37℃で終夜保温後、マルチスキャンで560nmの吸光度を測定し、細胞生存率を測定した。結果、被検化合物は細胞株MH60の増殖を効果的に阻害した。その結果を〔表26〕に示す。IC<sub>50</sub>は50%の増殖阻害を示す被検体濃度を示す。

## 【0195】



【表26】

化合物の実施例番号	IC <sub>50</sub> (μM)
6	0.83
13	0.91
17	0.80
18	0.85
38	0.90
44	0.49
94	0.79
95	0.85
114	0.80
116	0.98
122	0.84
136	0.79
137	0.78
138	0.98
139	0.64
143	0.59
144	0.83
145	0.81
146	0.73
147	0.39
148	0.93
150	0.90
151	0.88
153	0.36
154	0.33
155	0.37
166	0.34
167	0.61
169	0.99
187	0.90
204	0.75

【表26】から、本発明のオキサゾール誘導体が、優れたIL-6活性阻害作用を有することが分かった。

## 【0196】

## 【試験例2】急性期蛋白に対する抑制作用

生体は感染や組織損傷、悪性腫瘍、免疫異常などにより急性期蛋白を産生しこれらの異常に対処するが、IL-6はこの蛋白の産生誘導に最も重要な因子であることが知られている。そして、慢性炎症性疾患に続発するアミロイドーシスでは急性期蛋白である血清アミロイドA蛋白が線維化し細胞外間質に沈着して臓器障害を引き起こすことが知られている。そこで、実験動物を用いて血清アミロイドA蛋白の産生に対する被検化合物の作用を検討した。雌性C57BL/6マウス(6週齢)を1週間の予備飼育の後、1群5匹に群分けした。被検群には被検化合物を5%アラビアゴム水溶液に懸濁し、経口にて単回投与した。対照群には溶媒のみを同様に投与した。その1時間後、菌体成分であるLPS 0.25mgを被検群および対照群に腹腔内投与した。菌体成分投与7時間後に採血し、血清アミロイドA蛋白濃度をサンドイッチELISA法で定量した。その結果を【表27】に示す。\*印は対照群に対して有意差のあることを示す(p<0.01; Student t-test)。

## 【0197】

## 【表27】

投与群	用量 (mg/kg)	血清アミロイドA蛋白 産生抑制率 (%)
対照	0	0
実施例6の化合物	50	54*
実施例13の化合物	50	78*

【表27】から、本発明のオキサゾール誘導体が、優れた急性期蛋白産生に対する抑制作用を有することが分かった。

## 【0198】

## 【試験例3】NO産生に対する抑制効果

iNOS誘導細胞としてマウスマクロファージ系細胞株RAW264.7を用い、NO産生に対する被検化合物の抑制率を測定した。被検化合物は10mMとなるよう

にN,N-ジメチルホルムアミドに溶かし、0.1mMとなるようにRPMI-1640培地により希釈した。さらに最終濃度が10μMから10倍希釈で10nM程度になるよう培地で調製し培養液中に添加した。実験前日、細胞が5×10<sup>5</sup>個/mlになるよう非働化牛胎児血清10%添加RPMI-1640培地で調製し、96穴プレートへ1穴に細胞が1×10<sup>5</sup>個/0.2mlになるよう蒔いた。37℃、5%CO<sub>2</sub>/95%airで一

晩培養した後、調製した被検化合物を加え、LPSとインターフェロンガンマを、それぞれ終濃度で5 ng/ml、1 U/mlとなるように添加した。さらに一晚培養後、培養上清中の亜硝酸イオン(NOの安定代謝物)濃度を測定し、NO産生の指標とした。亜硝酸イオン濃度は培養上清50  $\mu$ lに20  $\mu$ g/ml 2,3-ジアミノナフタレン(DAN)を25  $\mu$ l添加し、450 nm(励起波長365 nm)の蛍光を測定することにより定量した。その結果を〔表28〕に示す。IC<sub>50</sub>は50%のNO産生抑制を示す被検化合物濃度を示す。

【0199】

〔表28〕

化合物の実施例番号	IC <sub>50</sub> (nM)
1	73
2	65
7	19
24	40
34	13
35	28
62	15
98	15
121	10
122	80
123	9.8
181	67
195	24
204	28
205	28

〔表28〕から、本発明のオキサゾール誘導体が、RAW264.7細胞からのNO産生を強く阻害し、優れたNO産生阻害作用を有することが分かった。

【0200】

【試験例4】血中窒素酸化物濃度上昇に対する効果  
感染などに対する生体防御反応や免疫異常などに伴い生体内でNOが産生されると、すぐに亜硝酸、硝酸へと代謝され、血中の窒素酸化物濃度(NO<sub>x</sub>)が上昇する。そこで実験動物を用いて血中NO<sub>x</sub>濃度上昇に対する被検化合物の作用を検討した。雌性BALB/cマウス(6週齢)を1週間の予備飼育の後、1群6-8匹に群

分けした。被検群には被検化合物(実施例化合物8、88、123および132)を0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、30 mg/kgを腹腔内投与した。対照群には溶媒を同様に投与した。その30分後、LPS(30 mg/kg)を被検群および対照群に腹腔内投与し、LPS投与後6時間後に採血し、血清中の硝酸イオン+亜硝酸イオン濃度を測定した。硝酸イオンはnitrate reductaseで亜硝酸イオンに変換し、総亜硝酸イオン濃度として前記のDANを用いた蛍光法により定量した。その結果、対照群に対して有意の抑制を示し(Student t-test)、本発明のオキサゾール誘導体が、生体内においても優れたNO産生抑制作用を有することがわかった。

【0201】

【発明の効果】本発明のオキサゾール誘導体は、優れたIL-6活性阻害作用およびiNOS誘導細胞からのNO産生抑制作用を有しており、ヒトおよび哺乳動物(例えば、マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ブタ、ヒツジ、サル、チンパンジーなど)に対する安全なIL-6活性阻害剤またはNO産生抑制剤として使用することができる。さらに、オキサゾール誘導体(I')は、IL-6に起因する疾患、例えば、心筋症、心肥大、心筋梗塞、狭心症などの心疾患、慢性関節リウマチ、全身性エリスマトーデス、全身性強皮症、リウマチ熱、多発性筋炎、結節性動脈周囲炎、シェーグレン症候群、ベーチェット病、キャッスルマン病もしくは自己免疫性溶血性貧血などの各種自己免疫疾患、メサングウム増殖性腎炎、IgA腎炎、ループス腎炎、骨粗鬆症、アミロイドーシス、気管支喘息、アトピー性皮膚炎、乾癬、胸膜炎、潰瘍性大腸炎、アテローム硬化症、活動性慢性肝炎、アルコール性肝硬変症、痛風もしくは各種脳炎などの炎症疾患、または多発性骨髄腫、心房内粘膜腫、腎癌、肺腺癌、悪性中皮腫、卵巣癌もしくは癌悪液質などの肉芽腫を伴う疾患に対する予防・治療剤またはNOに起因する疾患、例えば、動脈硬化症、心筋炎、心筋症、脳虚血性障害、アルツハイマー病、多発性硬化症、敗血症、慢性関節リウマチ、変形性関節症、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、潰瘍性大腸炎、糖尿病、糸球体腎炎、骨粗鬆症、肺炎、肝炎、移植片拒絶反応または疼痛などの疾患に対する予防・治療剤などのような医薬として、ヒトおよび哺乳動物(例えば、マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ブタ、ヒツジ、サル、チンパンジーなど)に対して安全に使用することができる。

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>

識別記号

FI

### 技術表示箇所

ABB  
ABC  
ABE  
ABG  
ABJ  
ABN  
ABR  
ABS  
ABX  
ACC  
ACD  
ACJ  
ACL  
ACS  
ACV  
ADD  
ADM  
ADP  
ADS  
ADU  
AED

31/425  
31/44  
31/445  
31/495  
31/505  
31/535

C O 7 D 263/48

413/04	2 6 3
413/06	2 0 9
413/12	2 1 3
	3 3 3
417/04	2 6 3
495/04	1 0 5 Z

(72)発明者 伊井 雅幸  
大阪府箕面市箕面6丁目5番71号ハイッ  
ジ305

(72)発明者 市森 有三  
大阪府堺市浜寺元町5丁725番地